

PAULO ROBERTO FORTUNATO DO NASCIMENTO

**MELANOMA MALIGNO CONGÊNITO: RELATO DE CASO E
REVISÃO DA LITERATURA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2007**

PAULO ROBERTO FORTUNATO DO NASCIMENTO

**MELANOMA MALIGNO CONGÊNITO: RELATO DE CASO E
REVISÃO DA LITERATURA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima

Orientador: Prof. Dr. Luiz R. A. Cutolo

Co-orientador: Dra. Ana Paula Ferreira Freund Winneschhofer

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2007

Nascimento, Paulo Roberto Fortunato do.

Melanoma maligno congênito: relato de caso e revisão da literatura.
/ Paulo Roberto Fortunato do Nascimento – Florianópolis, 2007.

60p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina -- Curso de Graduação em Medicina.

Palavras Chaves: 1. Nevos . 2. Congênito. 3. Melanoma. 4. Criança

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por realizar meu grande sonho de cursar uma faculdade de medicina. E pela força, sabedoria e saúde que Ele deu-me ao longo dessa grande jornada.

Aos meus pais, Paulo Afonso do Nascimento e Maria Cristina Fortunato Rosa do Nascimento, pelo amor incondicional transmitido através de apoio, carinho, incentivo, paciência, conselhos e gestos que ficarão gravados para sempre em minha memória.

À minha irmã, Carolina Fortunato do Nascimento, sinônimo de amizade, amor, confiança e união.

À Carolyne Seara Guimarães Dias pela compreensão, carinho e palavras de incentivo.

À Dra. Ana Paula Ferreira Freund Winneschhofer pelo voto de confiança, dedicação, atenção e carinho despendidos na confecção deste estudo.

Ao Prof. Dr. Luiz R. A. Cutolo por ter aceitado muito gentilmente o convite para estar colaborando para este trabalho.

À Susana Laurentino e família que autorizaram a realização deste trabalho entendendo que o estudo da história clínica do seu filho trará benefícios para futuros pacientes.

À equipe do Ambulatório de Oncologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão pelo apoio e acolhimento.

Ao Dr Fernando Vequi Martins por me mostrar ao longo da faculdade todos os caminhos certos a percorrer.

Ao grande amigo Eberson que através dos seus conselhos sábios, instruiu-me a sempre seguir o caminho da retidão e integridade.

Aos meus grandes amigos que compartilharam um importante período da minha vida.

RESUMO

O melanoma maligno congênito é uma condição bastante rara, mais comum em crianças do sexo masculino, que se apresenta tipicamente como uma lesão cutânea isolada, ou associada a um nevo melanocítico congênito gigante. Uma outra origem desse câncer, que tem seu desenvolvimento no interior do útero materno, é através de metástases transplacentárias de mães com melanoma. O diagnóstico pode ser interrogado na presença de lesões cutâneas suspeitas no momento do nascimento, sendo confirmado por biópsia, preferivelmente excisional.

Nos melanomas cutâneos localizados a sobrevida é excelente. Já nos tumores avançados, com invasão de linfonodos e metástases à distância, o curso clínico é agressivo, com resposta terapêutica desfavorável e evolução para óbito dentro de seis a nove meses.

Neste trabalho, descreve-se um caso de melanoma maligno cutâneo, diagnosticado num lactente do sexo masculino, no quarto mês de vida, após biópsia incisional de lesão cutânea suspeita, presente desde o nascimento, no interior de um nevo melanocítico congênito gigante. O resultado do anatomo-patológico (Clark V, Breslow 12,65 milímetros), a presença de linfonodos inguinais palpáveis e a detecção de metástases hepáticas sugerem um melanoma avançado, estágio IV, que provavelmente, em virtude do grau de evolução, teve origem na vida intra-uterina, configurando um melanoma maligno congênito.

Apesar da realização de três ciclos de quimioterapia, linfadenectomia inguinal unilateral e ressecção das metástases hepáticas, o paciente evoluiu para óbito, por falência de múltiplos órgãos, em virtude de metástases disseminadas de melanoma cutâneo, no quarto mês de tratamento.

Palavras Chaves: nevos, melanoma, congênito, criança.

ABSTRACT

Congenital malignant melanoma is an uncommon condition, more frequent in male, that presents typically as a solitary cutaneous lesion, or it is associated with a giant congenital melanocytic naevus. Another way that this cancer can arise is due to the transmission by metastases from mother with malignant melanoma to fetus, once this tumour arising in utero. The diagnosis can be interrogate when one or more suspicious cutaneous lesions are recognized at birth. So the patient should undergo, preferable, an excisional biopsy , to have the diagnosis confirmed.

Localized malignant melanoma, when the excisional biopsy alone is the definitive treatment, has an excellent prognostic. However, in the advanced melanoma with lymph node disease and distant metastases, the clinical course is poor, the treatment response is low, and the median survival is only six to nine months.

This study presents a case of malignant melanoma in a four-month-old boy, that had the diagnosis confirmed after a incisional biopsy of a suspicious cutaneous lesion, in a giant congenital melanocytic naevus. The pathology report (Clark V; Breslow 12,65 millimetre), the presence of inguinal lymph nodes clinically palpable, and the liver metastasis, suggest an advanced malignant melanoma, stage IV, that probable has arised in utero.

Despite of the three biochemotherapy regimen, the inguinal lymphadenectomy, and the surgical resection of the liver metastasis, the patient has died by multiple organ failure, on the fourth month of treatment.

Keywords: naevus, congenital, melanoma, children.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - Classificação temporal do melanoma maligno em crianças..... | 6 |
| Figura 2 - Melanoma superficial difuso..... | 9 |
| Figura 3 - Lentigo maligno melanoma..... | 9 |
| Figura 4 - Melanoma nodular..... | 10 |
| Figura 5 - Melanoma lentiginoso acral..... | 10 |
| Figura 6 - Níveis de invasão de Clark..... | 11 |
| Figura 7 - Biópsia Excisional..... | 18 |
| Figura 8 - Biópsia Incisional..... | 18 |
| Figura 9 - Nevos melanocíticos de diversos tamanhos e nevos melanocíticos congênitos gigantes em região lombar direita e dorso do paciente (sacro)..... | 25 |
| Figura 10 - Nevos melanocíticos de diversos tamanhos e nevos melanocíticos congênitos gigantes em região lombar direita, dorso (sacro) e glúteos do paciente..... | 26 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------|--------------------------------------------------------|
| AAD | <i>American Academy of Dermatology</i> |
| ABCDE | Assimetria, borda, cor, diâmetro, elevação ou evolução |
| AJCC | <i>American Joint Committee on Cancer</i> |
| BANS | <i>Back, arm, neck, scalp</i> |
| CDDP | Cisplatina |
| CVD | Dacarbazina, Vinblastina, Cisplatina |
| D1 | Primeiro dia de tratamento com uma determinada droga |
| D4 | Quarto dia de tratamento com uma determinada droga |
| D5 | Quinto dia de tratamento com uma determinada droga |
| DC | Células dendríticas |
| DNA | <i>Deoxyribonucleic acid</i> |
| DTIC | Dacarbazina |
| EV | Endovenoso |
| HIJG | Hospital Infantil Joana de Gusmão |
| IL-2 | Interleucina-2 |
| INF | Interferon |
| JWCI | <i>The John Wayne Cancer Institute</i> |
| LCG | Linfocintilografia |
| LDH | Lactato desidrogenase |
| LMM | Lentigo maligno melanoma |
| LS | Linfonodo sentinela |
| MB | Membrana basal |
| MLA | Melanoma lentiginoso acral |
| MM | Melanoma maligno |
| MMC | Melanoma maligno congênito |
| MN | Melanoma Nodular |
| MSD | Melanoma superficial difuso |
| NCCN | <i>National Comprehensive Cancer Network</i> |
| NIT | <i>National Intergroup Trial</i> |

| | |
|--------|-----------------------------------------------------|
| NMC | Nevo melanocítico congênito |
| NMCs | Nevos melanocíticos congênitos |
| NMCG | Nevo melanocítico congênito gigante |
| PAAF | Pulsão aspirativa por agulha fina |
| PET-TC | Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons |
| PQT | Poliquimioterapia |
| RCD | Rebordo costal direito |
| RNM | Ressonância nuclear magnética |
| Rx | Raio X |
| SNC | Sistema nervoso central |
| TC | Tomografia computadorizada |
| TMZ | Temozolamida |
| TNM | Tumor, Nódulos linfáticos, Metástases |
| USG | Ultra-sonografia |

SUMÁRIO

| | |
|--------------------------------------------|------------|
| FALSA FOLHA DE ROSTO..... | i |
| FOLHA DE ROSTO..... | ii |
| AGRADECIMENTOS..... | iii |
| RESUMO..... | iv |
| ABSTRACT..... | v |
| LISTA DE FIGURAS..... | vi |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS..... | vii |
| SUMÁRIO..... | ix |
| | |
| 1 INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2 OBJETIVOS..... | 4 |
| 2.1 Objetivo geral..... | 4 |
| 2.2 Objetivos específicos..... | 4 |
| 3 MÉTODOS..... | 5 |
| 3.1 Delineamento do estudo..... | 5 |
| 3.2 Casuística..... | 5 |
| 3.3 Procedimentos..... | 5 |
| 3.4 Aspéctos éticos..... | 5 |
| 4 REVISÃO DA LITERATURA..... | 6 |
| 5 RELATO DE CASO..... | 25 |
| 6 DISCUSSÃO..... | 29 |
| | |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 36 |
| NORMAS ADOTADAS..... | 45 |
| ANEXOS..... | 46 |
| APÊNDICE..... | 49 |

1 INTRODUÇÃO

O melanoma maligno (MM) em crianças (do nascimento à puberdade) é responsável por cerca de 1% a 3% de todos os cânceres nessa faixa etária, e representa 0,3% a 0,4% de todos os casos de MM de pele. No que diz respeito ao melanoma maligno congênito (MMC), é um subgrupo raro, definido como um melanoma reconhecido ao nascimento (o desenvolvimento inicial da doença ocorreu na vida intra-uterina). De acordo com dados encontrados na literatura, o sexo mais acometido é o masculino (3:1), sugerindo assim uma predisposição relacionada ao gênero para o MMC.¹

O surgimento desta neoplasia, no interior do útero materno, pode ocorrer de três maneiras: (1) transmissão placentária via metástase de mães com melanoma maligno; (2) melanoma primário que se originou a partir de um nevo melanocítico congênito gigante; (3) melanoma primário que se desenvolveu em pele íntegra, ou “de novo”.²

A transmissão placentária de um melanoma materno via metástase para o feto foi primeiramente descrita por Weber *et al.*³ em 1930. Posteriormente, em um estudo composto por 24 pacientes com neoplasia metastática para seu filho, 46% eram melanomas, sugerindo assim um importante papel do MM neste tipo de transmissão.^{4,5-6} O melanoma transplacentário costuma ser uma doença freqüentemente fatal, com o envolvimento de vários órgãos e sistemas. Entretanto, alguns casos de regressão espontânea já foram documentados na literatura.⁷⁻⁸

Os nevos melanocíticos congênitos são lesões pigmentadas, presentes ao nascimento, que refletem uma neoplasia benigna composta por melanócitos.⁹ Têm uma incidência de aproximadamente 1% a 3% nos recém-nascidos.¹ Embora os nevos melanocíticos congênitos possam desenvolver-se em qualquer área do corpo, estão mais freqüentemente presentes no tronco (dorso, cabeça, pescoço, nádegas), seguido pelas extremidades.¹⁰ O nevo melanocítico congênito (NMC) que apresenta um diâmetro igual ou superior a 20 centímetros no adulto, ou igual ou superior a oito centímetros na criança, recebe a classificação de NMC gigante. Essa lesão representa um importante fator de risco para o desenvolvimento do MM.¹¹

As taxas de malignização de um nevo melanocítico congênito gigante (NMCG), variam de 1% a 31% segundo estudos encontrados na literatura.⁹ O melanoma maligno

congenito, originário de um NMCG, aparece como uma neoplasia apenas da pele,¹²⁻¹³ ou origina extensas metástases,¹⁴⁻¹⁵ sendo o curso da doença geralmente fatal em poucos meses.¹

Já o MMC originário de pele íntegra ou “de novo”, tem um comportamento, mesmo na presença de metástases, imprevisível.¹⁶⁻¹² Alguns estudos têm demonstrado um prognóstico melhor para esse subtipo de melanoma em comparação com os dois já citados.²

Com relação à frequência dessas três formas de MMC, uma revisão da literatura realizada em 2004 por J. Asai *et al.*² demonstrou que, dos 16 casos de melanoma maligno congênito encontrados no período de 1925 a 2004, aproximadamente 43% originaram-se de um NMCG; cerca de 32% foram provenientes de pele íntegra, ou “de novo”; e 25% por transmissão placentária. E com relação ao prognóstico dos casos de MMC geralmente é pobre em virtude do estágio avançado desses tumores.¹⁷

O diagnóstico de um melanoma congênito pode ser interrogado na presença de lesões cutâneas suspeitas no momento do nascimento. Entretanto, nem todas as lesões pigmentadas de pele, nessa faixa etária, são facilmente diagnosticadas, e geralmente, são subestimadas pelo médico. Com isso, há um substancial atraso na detecção dessas neoplasias malignas, influenciando significativamente o prognóstico.¹⁸⁻¹⁹

A partir do momento em que a suspeita ou o diagnóstico não são realizados logo após o nascimento, existem certas alterações das lesões, com o passar do tempo, que sugerem malignidade, incluindo: crescimento rápido do tamanho da lesão, mudança de cor, prurido, e irregularidade nas bordas.²⁰ A presença de ulceração e sangramento já são sinais tardios.²¹

O manejo do MMC, assim como em qualquer melanoma de pele, leva em consideração vários fatores, tais como: a idade e o sexo do paciente, configuração primária e local da lesão, estágio clínico, extensão e profundidade da invasão. A ressecção completa do tumor continua sendo a principal medida curativa para o melanoma maligno cutâneo.¹⁷

A primeira abordagem cirúrgica, a biópsia excisional, deve ser realizada sempre com o objetivo de diagnóstico e micro-estadiamento do tumor. Em contra partida, biópsia incisional ou o punch são feitos quando o tamanho da lesão, ou o local, não permitirem a retirada total da neoplasia.²² Após a confirmação do diagnóstico de melanoma maligno, há a necessidade de um segundo tempo cirúrgico para excisão completa do tumor, ou ampliação das margens de uma ressecção prévia. Sendo que os mesmos critérios de margens, preconizados para as lesões em adultos, devem ser utilizados nas crianças.²³⁻²⁴ Na suspeita clínica de invasão linfática, os linfonodos comprometidos devem ser explorados e ressecados.^{12, 24-25}

Nos casos de tumores mais avançados como os metastáticos, a radioterapia, a quimioterapia sistêmica, a imunoterapia, ou a combinação de ambas as últimas

(Bioquimioterapia) são tratamentos adjuvantes que podem ser empregados.¹⁷ Além dessas possibilidades terapêuticas, vários estudos estão sendo desenvolvidos na tentativa de criar uma vacina que estimule o sistema imunológico do paciente contra o tumor.²²

Com relação aos fatores prognósticos, o mais significativo e consistente, no que tange o MM cutâneo, é a classificação de Breslow, ou a espessura do melanoma primário. Pacientes com espessura do tumor inferior a 0,5 milímetros, muito raramente têm problemas com recorrência local ou distante. Já os níveis de invasão de Clark, parecem ter um pequeno valor prognóstico para se somar ao índice de Breslow.²⁶

De maneira geral, as características clínicas dos melanomas malignos de pele com estreita relação a prognóstico são: idade e sexo do paciente, sítio anatômico do tumor primário e presença de ulceração. Quando existe o comprometimento de linfonodos regionais e metástases à distância, há fatores prognósticos peculiares, para cada uma dessas modalidades.
27, 28, 29-30

Além disso, estudos têm demonstrado que a infiltração de linfócitos no componente invasivo do melanoma, a taxa de mitose das células neoplásicas, as fases de crescimento radial ou vertical do tumor e as evidências histopatológicas de regressão tumoral são fatores prognósticos importantes a serem considerados.^{26, 31, 32, 33, 34-35}

Finalmente, o melhor prognóstico é alcançado com o diagnóstico precoce e excisão cirúrgica definitiva do melanoma maligno cutâneo. Cabe então ao médico que cuida de crianças ter sempre em mente que a pele é um órgão e deve estar incluída em qualquer exame físico de rotina, e nas lesões suspeitas de malignidade, sempre indicar uma biopsia para a elucidação diagnóstica e a escolha do melhor método terapêutico.²²

A raridade de casos de melanoma maligno congênito, a resistência encontrada por parte dos médicos em investigar esse diagnóstico nas crianças e a contribuição para a literatura de mais uma fonte de estudo dessa neoplasia motivaram a realização do trabalho.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Relatar a história clínica de um paciente lactente com suspeita de melanoma congênito originário de nevo melanocítico congênito gigante.

2.2 Objetivos específicos

Realizar atualização, através de extensa revisão literária, da incidência, das características clínicas, do diagnóstico, dos fatores prognósticos, e do tratamento do melanoma maligno de pele.

Relatar as características do caso em estudo e comparar com dados disponíveis na literatura médica.

Enfatizar a importância da suspeita precoce e pronta atuação em um nevo melanocítico congênito gigante por ser um fator de risco importante para melanoma maligno cutâneo.

Reforçar a relação direta entre o diagnóstico precoce do melanoma maligno e seu prognóstico.

3 MÉTODO

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo do tipo relato de caso.

3.2 Casuística

O paciente incluído neste estudo compreende um lactente com o diagnóstico de melanoma maligno de pele que estava em seguimento no setor de Oncologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão (Florianópolis/SC) no período entre 02/09/2005 á 31/01/2006.

Foi considerado como critério de exclusão da pesquisa a não autorização dos responsáveis legais (familiares) em relação à utilização dos dados e das fotografias relativos ao menor (paciente).

3.3 Procedimentos

Os dados foram obtidos a partir da coleta das informações do prontuário do paciente e armazenados no computador do pesquisador utilizando um editor de texto (Microsoft Word).

A revisão da literatura, de 1925 a 2007, foi realizada por meio das seguintes bases de dados: MEDLINE, LILACS, CAPES e OVOID.

3.4 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Infantil Joana de Gusmão / SC, sob projeto nº 039/2007 (Apêndice I) no dia 03/07/2007.

O termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice II) foi apresentado e assinado pelo responsável legal do paciente (mãe).

4 REVISÃO DA LITERATURA

A incidência do melanoma maligno (MM) cutâneo está rapidamente crescendo em todo o mundo. Atualmente, representa cerca de 4% de todos os tipos de câncer diagnosticados nos Estados Unidos da América (EUA).³⁶ Até o final do ano de 2007, são estimados cerca de 59.940 novos casos e, aproximadamente, 8.110 óbitos por melanoma maligno nos EUA.³⁷ Quando se analisa, especificamente, a faixa etária pediátrica (do nascimento à puberdade), o MM é responsável por cerca de 1% a 3% de todos os cânceres, e representa 0,3% a 0,4% de todos os casos de MM de pele.¹ Na Austrália, em indivíduos com idade inferior a 15 anos, a incidência anual do melanoma varia de 0.34 a 0.92 por 100.000 habitantes, sustentando os mais altos índices desse tumor no mundo.³⁸

Na criança, o MM pode ser classificado de acordo com a idade na qual o diagnóstico é feito, ou da provável época do surgimento desse tumor. Naquelas em que o desenvolvimento inicial do câncer ocorreu no interior do útero, e o diagnóstico do melanoma deu-se ao nascimento, é classificado como congênito (*congenital melanoma*). Após o nascimento até a puberdade, ou adolescência, o melanoma é dito como da infância (*childhood melanoma*), sendo esse também denominado de melanoma infantil (*Infantile melanoma*) durante o primeiro ano de vida (Figura 1).¹ A real incidência dos melanomas, congênito e infantil, é de difícil determinação, em virtude do pequeno número de casos relatados na literatura e dificuldades diagnósticas.²

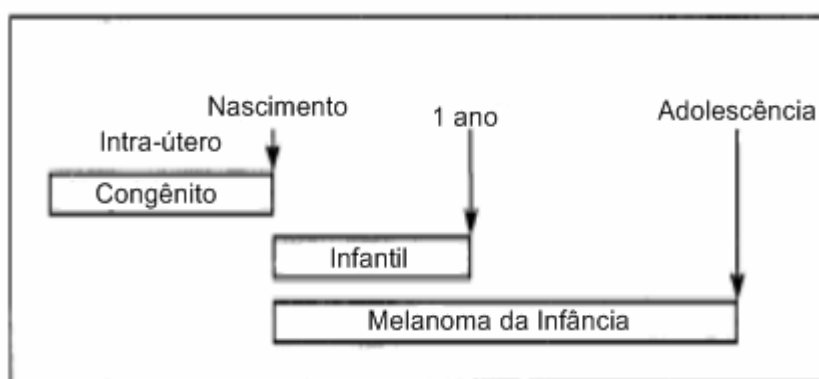


Figura 1 - Classificação temporal do melanoma maligno em crianças.
Fonte: Richardson *et al.*¹

O surgimento do melanoma maligno congênito, no interior do útero materno, pode ocorrer de três diferentes formas: (1) transmissão placentária via metástase a partir de mães

com melanoma maligno; (2) melanoma primário que se originou de um nevo melanocítico congênito gigante; (3) melanoma primário que se desenvolveu em pele íntegra ou “de novo”.²

A transmissão placentária de um melanoma materno via metástase para o feto foi primeiramente descrita por Weber *et al.*³ em 1930. Desde então, há mais três casos de transmissão placentária descritos na literatura.³⁹⁻⁴⁰ Alguns estudos apontam que o risco de uma metástase da placenta disseminar-se para o feto é de 25%.^{41, 42-43}

Clinicamente, esse câncer é caracterizado por pequenas e múltiplas máculas ou pápulas de cor preta, ou nódulos, algumas vezes ulcerados.⁴⁴ O melanoma transplacentário costuma ser uma doença fatal, com o envolvimento de vários órgãos e sistemas. E a natureza agressiva desse tumor pode ser reflexo da inabilidade do feto em montar uma resposta imune adequada, contra as células metastáticas, antes de atingir a imunocompetência, que ocorre por volta da metade do terceiro trimestre.¹ Porém, alguns casos de regressão espontânea já foram documentados na literatura.⁷⁻⁸

Os nevos melanocíticos congênitos (NMCs) são lesões pigmentadas, presentes ao nascimento, que refletem uma neoplasia benigna composta por melanócitos.⁹ Têm uma incidência de aproximadamente 1% a 3% nos recém-nascidos.¹ Embora os nevos melanocíticos congênitos possam desenvolver-se em qualquer área do corpo, estão mais freqüentemente presentes no tronco (dorso, cabeça, pescoço e nádegas), seguido pelas extremidades.¹⁰ Todos os nevos congênitos, independente do tamanho, têm potencial para malignização.⁴⁵

O nevo melanocítico congênito que apresenta um diâmetro igual ou superior a 20 centímetros no adulto, ou igual ou superior a oito centímetros na criança, recebe a denominação de nevo melanocítico congênito gigante (NMCG).¹¹ Clinicamente, são caracterizados por lesões com margens mal definidas, superfície irregular, variações de cor na mesma lesão, com ou sem hipertricrose e presença de nevos satélites.¹ Lesões maiores que 9,9 centímetros em diâmetro são estimadas a ocorrerem em apenas 1:20.000 nascidos vivos.^{1,27-28} O nevo melanocítico congênito gigante (NMCG) representa um fator de risco importante para o desenvolvimento do MM. As taxas de malignização, dessa lesão, variam de 8% a 52% nos primeiros 15 anos de vida.⁴⁶ O MMC originário de um nevo melanocítico congênito gigante foi primeiramente descrito em 1941 por Sweet e Connerty.⁴⁷ Aparece como uma doença apenas da pele,¹²⁻¹³ ou origina extensas metástases pré-natais.¹⁴⁻¹⁵ Na literatura médica, desde 1925, são descritos sete casos de melanoma maligno congênito originários de um NMCG.²

Clinicamente, é descrito como nódulos pretos, ulcerados ou não, no interior de um NMCG e, em algumas vezes, em outras partes da pele. O melanoma costuma desenvolver-se

profundamente na derme podendo atingir o tecido celular subcutâneo. Com isso, pode ser difícil sua detecção clínica uma vez que mudanças aparentes nas características do NMCG podem ser sutis. E quando o melanoma é diagnosticado o estado é frequentemente avançado com um prognóstico relativamente pobre. O curso desta doença é em geral fatal em poucos meses.¹

Com relação ao MMC originário de pele íntegra ou “de novo”, é representado por pequenos tumores (um a três centímetros de diâmetro), pretos, de crescimento rápido e com tendência a ulcerar e sangrar. Seu comportamento, mesmo na presença de metástases, é imprevisível.¹⁶⁻¹² Alguns estudos têm demonstrado um prognóstico melhor para este subtipo de melanoma em comparação com os dois já citados.⁸ São apenas quatro, os relatos de caso de melanomas congênitos originários de pele íntegra ou “de novo”, descritos na literatura, desde o ano de 1925.²

É extremamente importante a tentativa clínica de diferenciar uma lesão benigna, que vai requerer apenas acompanhamento nas consultas subseqüentes da criança, de uma lesão cutânea suspeita de malignidade, na qual pode demandar estudos mais invasivos, como uma biópsia. O ABCDE (assimetria, borda, cor, diâmetro, *enlargement*) das lesões de pele é um guia bastante útil que permite levantar a suspeita de melanoma maligno cutâneo. Em geral, lesões benignas são redondas, simétricas, com margens regulares, coloração uniforme, e um diâmetro menor que seis milímetros. Enquanto que os melanomas malignos são lesões assimétricas, apresentam bordas irregulares, vários tons de cor em uma mesma lesão, e ao diagnóstico geralmente apresentam um diâmetro superior a seis milímetros. O ABCDE é bastante sensível (cerca de 95% de sensibilidade), porém sua especificidade ainda é indefinida.¹⁸

De acordo com a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) há quatro principais subtipos de melanomas malignos cutâneos: melanoma superficial difuso, lentigo maligno melanoma, melanoma nodular e melanoma lentiginoso acral. Essas diferentes formas representam entidades patológicas que possuem distintas características clínicas e histológicas. Daí a importância em conhecer cada uma delas.¹⁷

O melanoma superficial difuso (MSD) representa, aproximadamente, 70% de todos os melanomas cutâneos. Geralmente origina-se a partir de uma lesão preexistente na pele, como um nevo displásico. O MSD pode ter uma longa história natural e o diagnóstico, geralmente, dá-se por alterações nas lesões preexistentes. Precocemente, esse tipo de melanoma aparece como uma lesão cutânea plana, com bordas irregulares, em vários tons de marrom, preto ou vermelho (Figura 2). Áreas amelanóticas representam regressão do tumor. Com a evolução,

a superfície ou a textura da pele sobre a lesão, pode se tornar irregular. O MSD tende a ocorrer em adultos, com um pico de incidência na quinta década de vida. Mais comumente, ocorre na cabeça, pescoço e no tronco de indivíduos do sexo masculino, enquanto que nas mulheres é mais comum nas extremidades.¹⁷

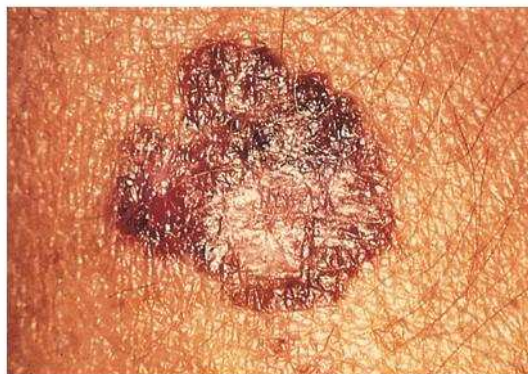


Figura 2 - Melanoma superficial difuso.

Fonte: Kufe *et al.*¹⁷

O lentigo maligno melanoma (LMM) constitui aproximadamente 10% de todos os melanomas cutâneos e é encontrado com mais frequência em áreas da pele expostas aos raios solares e em indivíduos idosos (idade média de 70 anos). A lesão é geralmente grande (três a quatro centímetros em diâmetro), plana ou elevada, com bordas irregulares, tendo múltiplos tons de marrom ou preto (Figura 3). Áreas de hipopigmentação representam regressão tumoral. Geralmente, a lesão precursora, lentigo maligno, está presente em média dez anos antes do desenvolvimento do melanoma invasivo.¹⁷



Figura 3 - Lentigo maligno melanoma.

Fonte: Kufe *et al.*¹⁷

O melanoma nodular (MN) compreende cerca de 10 a 15% de todos os melanomas cutâneos. Pode desenvolver-se em qualquer área do corpo, porém é mais comum no tronco de homens. Clinicamente, a lesão é hiperpigmentada, simétrica e com coloração homogênea

(Figura 4). Porém, não é raro os tumores com aspecto polipóide ou de couve flor. Cerca de 5% dos MN são amelanocíticos. Histologicamente, esse tipo de melanoma, é caracterizado pela ausência de anormalidades nos melanócitos da pele adjacente ao tumor. O MN não apresenta uma fase de crescimento radial e está associado a uma rápida evolução da fase de crescimento vertical, com invasão da derme adjacente. Por isso, esse tipo de melanoma tende a apresentar uma espessura significativa, no momento do diagnóstico.¹⁷



Figura 4 – Melanoma nodular.

Fonte: Kufe *et al.*¹⁷

O melanoma lentiginoso acral (MLA) ocorre, mais frequentemente, na palma das mãos, na sola dos pés (Figura 5) e nas regiões subungueais. Representa cerca de 5% de todos os melanomas cutâneos. O MLA constitui uma parcela significativa de melanoma nos indivíduos de pele escura, tais como: asiáticos, hispânicos e afro-americanos. A maioria das lesões são máculas grandes (três centímetros de diâmetro ou mais), com bordas irregulares, ulceradas ou não, de coloração variando do marrom ao preto, nos indivíduos idosos (idade média de 59 anos). O melanoma subungueal, geralmente ocorre no primeiro quirodáctilo ou no hálux. E apesar de ser semelhante, em aparência, ao lentigo maligno melanoma, o MLA é muito mais agressivo, com uma rápida evolução para a fase de crescimento vertical.¹⁷



Figura 5 - Melanoma lentiginoso acral.

Fonte: Kufe *et al.*¹⁷

A frequência dos subtipos histológicos citados anteriormente, nos melanomas malignos congênito ou infantil, não pode ser determinada em virtude da falta dessa informação nos relatos de caso disponibilizados. Numa revisão da literatura contendo 23 casos de melanoma maligno cutâneo, diagnosticados ao nascimento ou até um ano de idade, apenas um paciente apresentava a classificação histopatológica do tumor (nodular).¹

Com relação ao estadiamento do melanoma maligno cutâneo, os métodos de Clark e Breslow trouxeram uma contribuição fundamental e são as classificações que norteiam o micro-estadiamento desse tumor.⁴⁸⁻⁴⁹ O método de Clark define cinco níveis de penetração das células malignas ao longo da espessura da pele (Figura 6). No nível I, as células do melanoma restringem-se à epiderme e a membrana basal (MB) está íntegra. Quando as células malignas penetram na MB e invadem a porção superior da derme papilar, representa o nível II. Na medida que o tumor invade toda a espessura da derme papilar, até a interface com a derme reticular, caracteriza o nível III. Uma vez que as células malignas avançaram para a derme reticular, é classificado como nível IV. E por fim, com a invasão da gordura subcutânea transforma-se em um melanoma Clark V.¹⁷

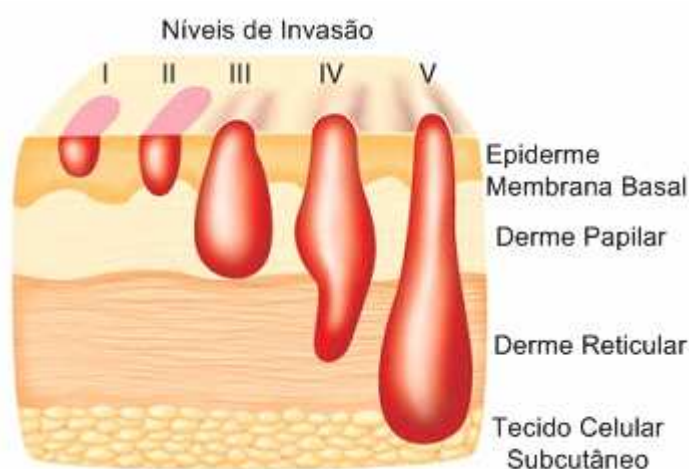


Figura 6 - Níveis de invasão de Clark.
Fonte: Kufe *et al.*¹⁷

O método de micro-estadiamento de Breslow é mais simples e reproduzível que os níveis de Clark. Usa uma ocular micrometrada capaz de medir a espessura vertical do melanoma cutâneo desde a camada granular da epiderme, ou da base de uma úlcera, até a mais profunda célula maligna encontrada. Essa técnica é um parâmetro prognóstico mais acurado que os níveis de Clark.¹⁷

Um sistema de estadiamento (Tabelas 1, 2 e 3) muito utilizado para o melanoma maligno cutâneo, tanto em crianças como em adultos, foi reelaborado pela *American Joint*

Committee on Cancer (AJCC) em 2002. Esse método leva em consideração: as características do tumor primário, o estado dos gânglios linfáticos e a presença de metástases à distância. É conhecida como classificação TNM dos melanomas malignos cutâneos, sendo uma ferramenta muito útil, apesar de um pouco complexa, para os médicos determinarem o risco que a lesão representa para o paciente e a escolha do seguimento mais adequado.⁵⁰⁻⁵¹

Tabela 1 - Classificação TNM do melanoma maligno de pele.

| Classificação T | Espessura | Ulceração |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T1 | < 1,0 mm | a: sem ulceração b: com ulceração |
| T2 | 1,01-2,0 mm | a: sem ulceração b: com ulceração |
| T3 | 2,01-4,0 mm | a: sem ulceração b: com ulceração |
| T4 | > 4,0 mm | a: sem ulceração b: com ulceração |
| Classificação N | Número de linfonodos acometidos | Massa linfonodal metastática |
| N1 | 1 | a: micrometástases* b: macrometástases** |
| N2 | 2-3 | a: micrometástases* b: macrometástases** c: metástases em trânsito e/ou satelioses sem linfonodo metastático |
| N3 | * 4 ou metástases em trânsito e/ou satelitose com linfonodo metastático | |
| Classificação M | Local | LDH sérico |
| M1a | Pele, subcutâneo ou linfonodos distantes | Normal |
| M1b | Metástase pulmonar | Normal |
| M1c | Outras metástases viscerais | Normal |
| | Qualquer metástase a distância | Elevado |

*Micrometástases são diagnosticadas após linfadenectomia eletiva ou exérese do linfonodo sentinela.

**Macrometástases são definidas como linfonodos metastáticos detectados clinicamente e confirmados após linfadenectomia terapêutica ou quando metástases nodais possuem grande extensão

Fonte: Machado *et al.*²¹

Tabela 2 - Grupos de estadiamento.

| Estádio Clínico | | | | Estádio Patológico | | |
|-----------------|------------|------------|-------------|--------------------|------------|-------------|
| | T | N | M | T | N | M |
| O | Tis | N0 | M0 | Tis | N0 | M0 |
| IA | T1a | N0 | M0 | T1a | N0 | M0 |
| B | T1b | N0 | M0 | T1b | N0 | M0 |
| | T2a | N0 | M0 | T2a | N0 | M0 |
| IA | T2b | N0 | M0 | T2b | N0 | M0 |
| | T3a | N0 | M0 | T3a | N0 | M0 |
| IB | T3b | N0 | M0 | T3b | N0 | M0 |
| | T4a | N0 | M0 | T4a | N0 | M0 |
| IC | T4b | N0 | M0 | T4b | N0 | M0 |
| II | | N1 | M0 | | | |
| | | N2 | | | | |
| | | N3 | | | | |
| | | | | | | |
| IIA | | | | T1-4a | N1a | M0 |
| | | | | T1-4a | N2a | M0 |
| IIB | | | | T1-4b | N1a | M0 |
| | | | | T1-4b | N2a | M0 |
| | | | | T1-4a | N1b | M0 |
| | | | | T1-4a | N2b | M0 |
| | | | | T1-4a | N2c | M0 |
| IIC | | | | T1-4b | N1b | M0 |
| | | | | T1-4b | N2b | M0 |
| | | | | T1-4b | N2c | M0 |
| | | | | Qualquer T | N3 | M0 |
| IV | Qualquer T | Qualquer N | Qualquer M1 | Qualquer T | Qualquer N | Qualquer M1 |

Deve haver confirmação histológica da doença.

As categorias N e M são definidas por exame físico e métodos de imagem.

Fonte: Machado *et al.*²¹

Tabela 3 - Resumo dos grupos de estadiamento.

| Estágio Clínico | Características |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IA (baixo risco) | Melanoma $\leq 1.0\text{mm}$ de espessura e nível II ou III (Clark), sem ulceração. |
| IB-IIA-IIB-IIC (risco intermediário a alto) | Melanoma $\leq 1.0\text{mm}$ de espessura com ulceração, ou nível IV ou V (Clark). Melanomas $> 1.0\text{mm}$ de espessura com quaisquer características e linfonodos não comprometidos clinicamente. |
| III | Linfonodos clinicamente palpáveis, ou linfonodo sentinela positivo. |
| IV | Metástases à distância |

Fonte: Houghton *et al.*⁵²

Esse sistema de estadiamento permite ainda otimizar a utilização de exames complementares para os pacientes com melanoma maligno cutâneo.⁵² A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sugere que indivíduos com melanoma estágio 0 ou IA não necessitam pesquisa de metástases ocultas através de exames de imagem ou bioquímica do sangue.⁵³ Porém, tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) e tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC) podem ser realizadas, em todos os pacientes, para avaliar sinais e sintomas específicos.⁵² Para indivíduos com estágio IB-II, um raio-x de tórax é opcional, visto que esse exame não é sensível para detectar doença metastática, clinicamente oculta, nos pulmões.⁵⁴

Já nos indivíduos com melanoma estágio III, com linfonodos regionais clinicamente palpáveis, é apropriado confirmar a suspeita de invasão linfática realizando uma punção aspirativa por agulha fina (PAAF), ou biopsia excisional dos gânglios linfáticos. Tomografias computadorizadas nesses pacientes podem ser realizadas nas cavidades corporais adjacentes aos linfonodos comprometidos. E no grupo de pacientes com estágio IV (melanomas metastáticos) é apropriada uma confirmação diagnóstica das metástases à distância, através da PAAF, ou cirurgia para biopsia da lesão. Níveis séricos de LDH e TC de tórax são recomendados. Tomografias computadorizadas ou PET-TC de abdome, pelve e cérebro podem ser consideradas.⁵²

Em virtude da história natural do melanoma maligno em crianças ser semelhante a que ocorre nos adultos, os fatores prognósticos, condutas e terapêuticas, em geral, aplicam-se para todas as faixas etárias.²⁵⁻⁵⁵

As variáveis que detêm valor prognóstico nos melanomas malignos cutâneos clinicamente localizados incluem: a idade e o sexo do paciente, o sítio anatômico do tumor primário, a presença de ulceração, os níveis de invasão de Clark, a classificação de Breslow, as características histológicas e o número de linfonodos regionais comprometidos.⁵⁶ Uma revisão com 13.581 pacientes com melanoma cutâneo localizado demonstrou que a espessura do tumor e a presença de ulceração são os fatores mais preditivos para a sobrevida.⁵⁷ O prognóstico para melanomas com pouca espessura e não ulcerado é excelente.⁵¹

Na maioria dos estudos publicados até o momento, os pacientes com idade avançada apresentam um pior prognóstico que indivíduos jovens, quando comparados melanomas malignos localizados e com espessura semelhante. Conti *et al.*⁵⁸ realizaram um estudo composto por 204 pacientes com idade entre 0 a 14 anos, com melanoma cutâneo localizado, e obtiveram taxas de sobrevida em cinco anos de 79% (comparadas com 77% na faixa etária entre 15 a 99 anos). Melnick *et al.*⁵⁹ em um estudo retrospectivo com 25 pacientes e idade

abaixo de 20 anos, descreveram taxas de sobrevida em cinco anos de 64% (versus 56% em adultos) e taxas de sobrevida em dez anos de 56% (contra 46% em adultos) nos melanomas de pele localizados. Parece haver uma queda na taxa de sobrevida nos pacientes com mais idade.

No que diz respeito ao sexo, as meninas apresentam um prognóstico melhor do que os meninos,⁶⁰ sendo que a razão para esta vantagem ainda não está bem estabelecida.²⁶

A localização anatômica do tumor primário é um importante fator prognóstico. Tanto meninas quanto meninos, com melanomas nas extremidades, apresentam uma taxa de sobrevida melhor que pacientes com melanomas malignos localizados no tronco.⁶¹⁻⁶² Day *et al.*⁶³ identificaram um grupo de pacientes com melanomas de pouca espessura, aparentemente de baixo risco para recorrências que, entretanto, apresentaram altas taxas de mortalidade. Esses pacientes tinham lesões cutâneas primárias nas regiões: superior do dorso, face posterior dos membros superiores, pescoço e couro cabeludo. A sigla BANS (*back, arm, neck, scalp*) foi introduzida para categorizar os melanomas malignos originários desses sítios anatômicos, que têm valor prognóstico. *The John Wayne Cancer Institute* (JWCI) demonstrou que pacientes com lesões primárias originárias nas regiões BANS parecem ter um pior prognóstico que melanomas em outras regiões do corpo, particularmente na presença de invasão linfática.⁶⁴

A ulceração de um melanoma maligno cutâneo é uma característica clínica que está associada a uma lesão mais agressiva e com uma espessura tumoral significativa no momento do diagnóstico. A taxa de sobrevida em cinco anos de 80% para os melanomas malignos cutâneos clinicamente localizados e não ulcerados, não ultrapassa 55% para os tumores ulcerados.¹⁷ Isso, provavelmente, está relacionado com o provável componente angio-invasivo dessas lesões que apresentam uma maior chance de disseminação vascular.²⁶

Porém, o mais significativo e consistente fator prognóstico para o melanoma maligno cutâneo é a espessura vertical do tumor, medida por técnicas primeiramente desenvolvidas por Alexander Breslow. Pacientes com espessura tumoral, ou índice de Breslow, inferior a 0,5 milímetros, muito raramente têm problemas com relação à recorrência local ou distante. Já os níveis de invasão de Clark, parecem ter um pequeno valor prognóstico para se somar ao índice de Breslow, visto que esse último é mais acurado.¹⁷

O padrão de crescimento histológico também apresenta valor prognóstico. Tumores com predomínio da fase radial, crescimento das células tumorais na mesma camada da pele ou adjacências (p.ex. lentigo maligno melanoma), têm uma evolução melhor do que aqueles cânceres na qual a fase de crescimento que predomina é a vertical, invasão das células

tumorais em camadas profundas da pele, aumentando o risco de invasão vascular e metástases à distância (p.ex. melanoma nodular).¹⁷

A taxa de mitose das células neoplásicas é uma característica histológica que deve ser pesquisada. Nota-se que tumores com alta taxa mitótica apresentam um pior prognóstico quando comparados a tumores com baixo número de mitoses.³²⁻³³ Além disso, estudos têm demonstrado que a infiltração de linfócitos ao redor das células do melanoma está relacionada com um melhor prognóstico.³¹

Por fim, um halo claro na periferia ou no interior da lesão de um melanoma maligno pode representar regressão do tumor. Microscopicamente, a regressão parcial (<50%) é vista como uma perda subtotal da rede de células melanocíticas substituídas por linfócitos. Embora a regressão tumoral esteja geralmente associada com tumores de pouca espessura, essa característica histológica representa um pior prognóstico.⁶⁵

O desenvolvimento de novas técnicas de biologia molecular irá permitir que estudos genéticos substituam as características histológicas que ainda são os principais fatores prognóstico no melanoma cutâneo clinicamente localizado.⁶⁶⁻⁶⁷

A metástase de um melanoma maligno para gânglios linfáticos pode ser descoberta quando a criança apresenta linfonodos palpáveis ao exame físico, ou pelo estudo histopatológico dos linfonodos após ressecção cirúrgica eletiva. Pacientes com linfonodos comprometidos, porém não palpáveis ao exame físico, apresentam um prognóstico mais favorável que aqueles com gânglios linfáticos palpáveis.¹⁷

The John Wayne Cancer Institute (JWCI) publicou dados que sugerem um aumento de 16% na taxa de sobrevida para pacientes com linfonodos comprometidos, porém, não detectáveis ao exame clínico.⁶⁸ Balch *et al.*⁵⁷ demonstraram que o número de linfonodos doentes é o fator que mais influencia na sobrevida de pacientes com melanoma maligno metastático para gânglios linfáticos. Sendo que a taxa de sobrevida média é de sete a 12 meses para aqueles pacientes com apenas um linfonodo comprometido, enquanto cai para dois a oito meses naqueles com múltiplos linfonodos doentes.¹⁷ Livestro *et al.*⁶⁹ realizaram um estudo comparando as diferenças entre os melanomas malignos em pacientes jovens (≤ 20 anos) e adultos (> 20 anos), demonstrando que os indivíduos jovens têm uma maior incidência de comprometimento dos linfonodos regionais que os adultos, confrontando tumores com espessuras semelhantes.

No momento em que o melanoma maligno cutâneo envia metástases para sítios distantes, variáveis clínicas como idade, sexo, sítio primário do tumor, ulceração e características histológicas tais como os níveis de Clark, índice de Breslow e outras, têm um

pequeno significado prognóstico. Na maioria das séries com melanoma metastático, as taxas de sobrevida variam de quatro a oito meses.¹⁷ Uma revisão da JWCI de 1521 pacientes com melanoma metastático para sítios distantes demonstrou um tempo de sobrevida médio de 7,5 meses e uma taxa de sobrevida em cinco anos de 5,5%.⁷⁰

O sítio inicial da metástase à distância ($p < 0,0001$), o intervalo livre de doença antes da metástase ($p < 0,0001$) e o estágio da doença pré-metástase ($p < 0,001$) são três fatores independentes que predizem sobrevida.⁷⁰ De acordo com o sítio inicial, esses pacientes podem ser divididos em três grupos: (1) metástases cutâneas, subcutâneas, ou nodais (sobrevida média de 12,5 meses e taxa de sobrevida em cinco anos de 13,5%); (2) metástase pulmonar (sobrevida média de 8,3 meses, e taxa de sobrevida em cinco anos de 3,6%); (3) metástases gastrintestinais, hepáticas, cerebrais ou ósseas (sobrevida média de 4,4 meses, e taxa de sobrevida em cinco anos de 2,5%).⁵¹ Com relação ao tempo livre de doença, uma revisão realizada pela JWCI mostrou uma taxa de sobrevida em cinco anos de 6%, nos pacientes com melanoma metastático (estádio III e IV da AJCC), quando o intervalo livre de doença foi de pelo menos 18 meses, comparado com apenas 3% nos casos em que esse intervalo foi menor.⁷⁰ Ultimamente, acrescentou-se mais um fator prognóstico para esses pacientes: a dosagem sérica de lactato desidrogenase (LDH).⁵² Sirot *et al.*⁷¹ através de seus estudos, sugeriram que um nível sérico de LDH acima do normal implica um pior prognóstico.

Com isso, em virtude do melanoma maligno cutâneo ter a habilidade não usual de invadir qualquer órgão ou sistema do corpo humano, todo sintoma novo em um paciente com história de melanoma deve ser considerado secundário a doença metastática até que se prove o contrário.¹⁷

Não existe um consenso definitivo e único para o tratamento do melanoma maligno em crianças e um dos motivos é o pequeno número de estudos clínicos, em virtude da raridade da doença. Muito do que é conhecido e realizado hoje baseia-se em pequenos estudos e em protocolos seguidos nos pacientes adultos.⁶⁰

Todos os indivíduos que apresentarem lesões cutâneas suspeitas de malignidade devem ser submetidos a uma biópsia, preferivelmente excisional, com um a três milímetros de margens (Figura 7). É importante que esse procedimento seja sempre bem planejado visto que muitas vezes é o tratamento definitivo. Porém, a biópsia excisional pode ser inapropriada para alguns locais anatômicos, tais como: face, palma das mãos, sola dos pés, orelhas e em lesões muito extensas. Nestas circunstâncias, uma biópsia incisional (Figura 8), em uma área da lesão contemplando toda a espessura do tumor, está indicada.²¹

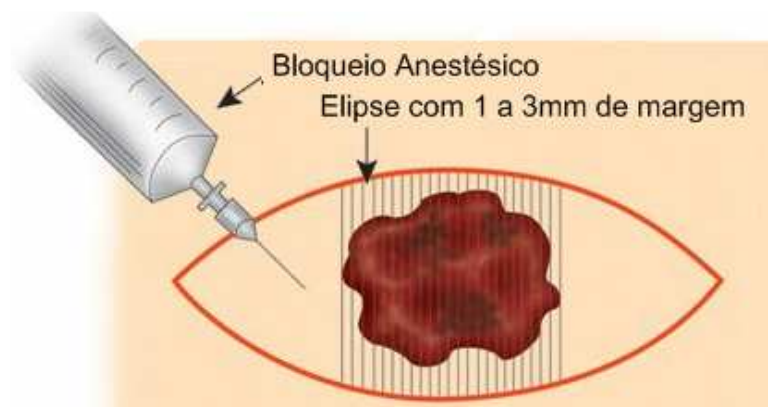


Figura 7 - Biópsia Excisional.

Fonte: Kufe *et al.*¹⁷

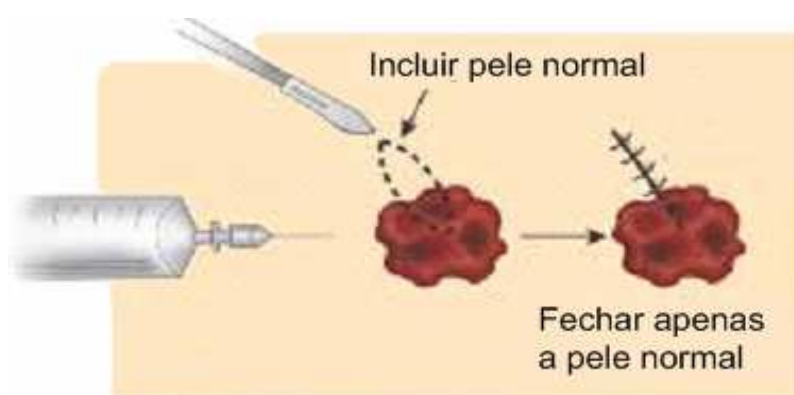


Figura 8 - Biópsia Incisional.

Fonte: Kufe *et al.*¹⁷

Após a realização da biópsia, o material colhido é microestadiado e analisado histologicamente. Se confirmado o melanoma maligno, várias características da lesão devem ser descritas, tais como: a classificação de Breslow, os níveis de Clark, a presença de ulceração, e o estatus das margens.¹⁷ De acordo com a *American Academy of Dermatology* (AAD), o relatório histopatológico também deve incluir: o local da lesão, a presença de regressão tumoral, a taxa mitótica, a infiltração de linfócitos, a fase de crescimento, a invasão angiolinfática, o neurotropismo e o subtipo histológico.⁷²

O segundo passo para as lesões que foram confirmadas como melanoma é a ampliação da excisão do sítio no qual estava o tumor primário, permitindo a retirada de possível tumor residual. Isso diminui as taxas de recorrência, e deve ser feita concomitantemente à pesquisa de linfonodo sentinela quando indicado.²¹ A taxa de recorrência local do melanoma maligno, quando as margens não são ampliadas, após biópsia excisional, gira em torno de 40%.¹⁷

Cochran, em seu estudo, notou que na pele normal ao redor de um melanoma havia um número aumentado de células melanocíticas, o que confirma a necessidade de uma

ampliação cirúrgica do sítio primário.⁷³ Embora, esse segundo tempo operatório esteja bem consolidado no tratamento do melanoma de pele, as margens de re-excisão a serem adotadas, têm sido um assunto bastante polêmico.¹⁷ Diante disso, a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) elaborou um *guideline*, que leva em consideração a espessura do tumor primário para guiar a ampliação cirúrgica das margens de um melanoma maligno cutâneo (Tabela 4).⁵²

Tabela 4 - Margem Cirúrgica.

| Espessura do Tumor | Margem recomendada |
|--------------------|--------------------|
| In-situ | 0,5cm |
| ≤ 1.0mm | 1.0cm |
| 1.01 – 2mm | 1.0 – 2.0cm |
| 2.01 – 4mm | 2.0cm |
| >4mm | 2.0cm |

Fonte: Houghton *et al.*⁵²

Essas recomendações da NCCN são baseadas no *National Intergroup Trial* (NIT) o qual sugere que nos melanomas com espessura entre um a quatro milímetros, margens de quatro centímetros ou mais não resultam em benefícios superiores na taxa de recorrência local, quando comparadas às margens de dois centímetros.⁵²

Entretanto, esses critérios cirúrgicos não são aplicáveis em todas as regiões do corpo. Como exemplo, a conduta correta para os melanomas malignos subungueais é a amputação ao nível da articulação interfalangeana distal. Para melanomas na orelha externa, a ressecção cirúrgica da lesão sem ampliação das margens, com uma cuidadosa reconstrução, em geral, atinge excelentes resultados estéticos, sem comprometer a incidência de recorrência local.¹⁷ E nos casos de lesões cutâneas em face, bem como nas proximidades de estruturas vitais, quando dois centímetros de margens não podem ser obtidos, algo entre um e pouco menos de dois centímetros é preconizado.⁵²

Inicialmente, as metástases de um melanoma maligno disseminam-se mais comumente para os linfonodos regionais. Sendo que o tratamento mais eficaz para este estágio do tumor é a ressecção cirúrgica dos nodos linfáticos acometidos (linfadenectomia), além da ressecção do tumor primário. Quando a linfadenectomia é realizada em linfonodos clinicamente doentes (palpáveis) essa é denominada terapêutica. Já a linfadenectomia em pacientes com linfonodos não palpáveis, porém com tumores que apresentam riscos de enviar metástases para os gânglios, a ressecção cirúrgica dos linfonodos é denominada eletiva. Há poucas opiniões

discordantes com relação à importância da linfadenectomia terapêutica. Porém, há ainda controvérsias com relação à utilidade da linfadenectomia eletiva.¹⁷

Se a sequência para o envio de metástases de um melanoma maligno inicia nos linfonodos regionais, e em seguida para órgãos distantes, a linfadenectomia eletiva teria um papel fundamental. Essa premissa é confirmada por vários estudos clínicos que mostram uma taxa de sobrevida 25% maior para pacientes com linfonodos clinicamente negativos e histopatologicamente positivos versus pacientes com comprometimento tanto clínico como histopatológico dos seus gânglios linfáticos. Entretanto, aproximadamente 80% dos pacientes com melanoma e linfonodos regionais clinicamente indetectáveis não apresentam doença linfática. Nesses indivíduos a linfadenectomia eletiva introduz um risco tanto em curto quanto em longo prazo, com um pequeno ou nenhum benefício terapêutico.¹⁷

The WHO Melanoma Group conduziu um estudo prospectivo e randomizado, com 553 pacientes apresentando lesões cutâneas em extremidade. Todos esses foram submetidos à excisão cirúrgica do melanoma primário e tratamento dos gânglios linfáticos. Sendo que 267 pacientes realizaram linfadenectomia eletiva e 286 pacientes submeteram-se à linfadenectomia terapêutica. Porém, nenhuma diferença, em sobrevida, foi estatisticamente significativa entre esses dois grupos.⁷⁴

A partir dos anos 90, surgiu uma nova opção para otimizar o tratamento dos melanomas sem acometimento clínico dos gânglios linfáticos, a biópsia do linfonodo sentinela. O linfonodo sentinela (LS) é o primeiro nodo linfático de drenagem na área do tumor primário. Tal conceito é baseado na hipótese de que a drenagem linfática ocorre de maneira ordenada a partir do tumor para um primeiro linfonodo, o LS, e então para o resto da rede linfática.²¹

A biópsia do linfonodo sentinela é uma opção para pacientes com melanoma sem linfonodos clinicamente evidentes, que têm risco significativo para micrometástases. Assim, pacientes com lesões primárias de um milímetro ou mais de espessura, ou aqueles com tumores nível IV ou V de Clark, são candidatos.⁷⁵ Porém, a biópsia do LS não deve ser indicada em pacientes cuja drenagem linfática pode ter sido alterada, como em caso de cirurgia prévia no local. E a decisão de realizar ou não a pesquisa do LS deve ser feita antes da excisão para ampliação de margens de um melanoma maligno. Em pacientes com linfadenomegalia palpável e com punção aspirativa positiva para melanoma, deve ser feita a linfadenectomia terapêutica, sem biópsia do LS. A linfocintilografia (LCG) realizada antes da biópsia do LS fornece um valioso mapa para o cirurgião, já que a drenagem linfática é bastante imprevisível. Entre 6% e 58% dos melanomas drenam para mais de uma cadeia

linfonodal, dependendo da localização do tumor. Muitas cadeias linfáticas têm mais de um LS; assim, a LCG é realizada a fim de demonstrar a cadeia com maior risco metastático e para identificar todos os LS em potencial. Uma vez confirmado o comprometimento do linfonodo sentinela, a linfadenectomia dos gânglios linfáticos regionais está indicada.²¹

Nos melanomas malignos com metástase à distância, o curso clínico pode variar amplamente. Sendo que a progressão tumoral pode ser extremamente rápida, como geralmente ocorre nos melanomas congênitos transplacentários e nos originários de um NMCG, ou mais raramente permanecer estável por longos períodos. Por isso, uma minuciosa avaliação clínica do paciente é necessária para a escolha do melhor método terapêutico.⁵²

As modalidades terapêuticas, ou na grande maioria das vezes paliativas, viáveis para o melanoma disseminado incluem: excisão cirúrgica do tumor primário e das metástases à distância, quimioterapia sistêmica, radioterapia, imunoterapia com modificadores da resposta biológica ou vacinas, associações de opções anteriores, além de outras modalidades promissoras que estão sendo estudadas.¹⁷

Embora o melanoma maligno metastático apresente uma capacidade de disseminar-se amplamente, a excisão cirúrgica das metástases é um excelente método paliativo, podendo até mesmo resultar em melhora da sobrevida. Porém, a excisão de múltiplas metástases em vários locais do organismo não parece melhorar o tempo de vida do paciente. Um estudo com 1.544 indivíduos submetidos à ressecção de metástases à distância, revelou uma taxa de sobrevida em cinco anos de 29% para pacientes com metástases solitárias.⁷⁶⁻⁷⁷ Excisão cirúrgica das metástases subseqüentes pode também ser benéfica.⁷⁸

A modalidade terapêutica baseada na infusão de drogas citotóxicas é, ainda hoje, a forma primária de abordagem do melanoma metastático. No entanto, apesar do uso difundido, os resultados encontrados são bastante decepcionantes na maioria dos casos.¹⁷ As drogas mais utilizadas, atualmente, são representadas pela Dacarbazina (DTIC), Cisplatina (CDDP), Nitrosoureas (Carmustina e Lomustina), Alcalóides da Vinca e Taxanos. O principal e o mais ativo quimioterápico no tratamento do melanoma é a Dacarbazina, agente alquilante que, isoladamente, proporciona taxas de 14% a 20% de resposta, com duração média de quatro a seis meses.²¹ Porém, estudos mais recentes e controlados, em pacientes com melanoma metastático, demonstraram uma taxa de resposta que não ultrapassou os 10%.¹⁷ A Temozolamida, um metabólito ativo da DTIC, administrado por via oral, não mostrou superioridade em estudos clínicos, embora apresente uma maior penetração no sistema nervoso central comparado com a Dacarbazina.⁷⁹ Em 1984, um estudo realizado por Hayes e

Green demonstrou que o melanoma maligno na criança é mais sensível à quimioterapia que nos adultos.¹⁴

Os primeiros estudos utilizando protocolos de associações entre agentes quimioterápicos, tais como: CVD (Dacarbazina, Vinblastina e Cisplatina) ou Dartmouth (Dacarbazina, Carmustina, Cisplatina e Tamoxifeno), sugeriram altas taxas de resposta nos pacientes com melanoma maligno estágio IV.⁸⁰⁻⁸¹ Porém, novos estudos clínicos têm mostrado que esses esquemas não são superiores ao uso isolado da DTIC.⁸²⁻⁸³

Uma nova abordagem terapêutica para o melanoma metastático é a associação da quimioterapia clássica, descrita acima, com drogas imunoterápicas como o Interferon (IFN) e a Interleucina-2 (IL-2), sendo esta modalidade denominada de bioquimioterapia. Um exemplo é o protocolo que utiliza: Dacarbazina, Cisplatina, Vinblastina, IL-2, e IFN, que tem aumentado tanto em quantidade como em durabilidade a resposta terapêutica frente aos melanomas malignos metastáticos.¹⁹ Além desse protocolo, vários outros foram desenvolvidos na tentativa de aumentar as taxas de resposta e sobrevida encontradas com o uso isolado de quimioterápicos.¹⁷

Toxicidade significativamente alta, comum a todos os esquemas de bioquimioterapia, exige que a realização do tratamento ocorra em centros especializados e capacitados, com a utilização de esquemas rígidos de manejo das complicações. Os sinais e sintomas mais comuns de toxicidade incluem: astenia, fadiga, mialgia, artralgia e cefaléia. Sendo que a mielosupressão é a toxicidade dose dependente mais importante, podendo resultar em pancitopenia e febre neutropênica.²⁰⁻⁸⁴ Nas tentativas de minimizar a toxicidade, reduzindo as doses da IL-2, houve redução concomitante da eficácia do tratamento. Outro fator complicador ao uso dessa modalidade terapêutica é o custo bastante elevado.²¹

A radioterapia tem sido utilizada com bons resultados no tratamento paliativo dos sintomas do melanoma disseminado. Sítios metastáticos nos quais a radiação pode agir com sucesso incluem: pulmão, linfonodos, nódulos subcutâneos, ossos, cérebro, medula espinhal e abdome. Sendo que a taxa de resposta depende da dose de radiação que pode ser usada de maneira segura na área envolvida, do volume da metástase, assim como da radiosensitividade das células tumorais.¹⁷

Além de todo esse arsenal de opções terapêuticas ou paliativas para o melanoma maligno, existem, ainda, algumas modalidades de tratamento que estão sendo testadas em estudos multicêntricos ao redor de todo o mundo. Essas incluem: imunoterapia com células dendríticas (vacinas); peptídeos tumorais; terapia com outras citocinas; terapia gênica e terapia antiangiogênica.²¹

Na imunoterapia com células dendríticas é coletado sangue do paciente e através de monócitos ou outros precursores são geradas células apresentadoras de antígenos, as células dendríticas (DC). Essas são as células mais importantes do sistema imunológico porque são elas que mostram aos linfócitos quais antígenos devem ser reconhecidos e quais células devem ser destruídas. As DC são produzidas aos milhares *in vitro* e em seguida são pulsadas com antígenos, que podem ser lisados tumorais, corpos apoptóticos, peptídeos e DNA tumoral. A seguir, são infundidas no paciente com o intuito de apresentarem ao sistema imunológico o tumor como algo que deva ser reconhecido e destruído.⁸⁵

A grande maioria dos tumores não apresenta antígenos únicos e compartilham com as células normais a quase totalidade de suas proteínas. Mesmo que as células tumorais e normais sejam quase idênticas do ponto de vista macroestrutural e protéico, as mesmas podem apresentar diferentes conformações ou glicosilação de suas proteínas. Assim, uma mesma proteína pode, na célula tumoral, apresentar pequenas seqüências de aminoácidos truncados que poderiam ser um alvo único para o sistema imunológico. Essas pequenas seqüências de aminoácidos em uma proteína, passíveis de reconhecimento pelo sistema imunológico, são chamadas de peptídeos. A cada dia, estão sendo descritos e apresentados novos peptídeos com potencial para imunizar o paciente e gerar uma resposta imunológica contra as células tumorais.²¹

Com relação à terapia gênica, essa visa mudar o comportamento do tumor ou mesmo o seu genótipo através da manipulação de DNA.²¹

Já a terapia antiangiogênica tem como princípio alterar o microambiente tumoral diminuindo o aporte de nutrientes e oxigênio ao tumor, favorecendo assim sua regressão ou interrupção do crescimento.²¹

Além do emprego de citocinas como o Interferon e a Interleucina-2, que já fazem parte da prática clínica, existem várias outras com distintas atividades biológicas e terapêuticas em avaliação. Podem ser mencionadas a Interleucina-12; as moléculas co-estimulatórias, como a CD40L; e as quimiocinas, como o IP-10 e RANTES.²¹

Finalmente, além de uma correta abordagem terapêutica, com as várias opções já citadas, as crianças portadoras ou com história de melanoma maligno cutâneo devem ser reavaliadas periodicamente. Não só pela possível recorrência do tumor, mas também devido à possibilidade de 3% a 6% dos indivíduos virem a desenvolver um segundo melanoma em idade mais avançada.¹⁷ É mandatório um exame completo da pele para o resto de suas vidas. *The On-line ADD Guidelines* recomenda um segmento de um a quatro consultas por ano

(dependendo da espessura do tumor e outros fatores de risco) nos primeiros dois anos após o diagnóstico; e uma ou duas consultas anuais após esse período.⁵²

5 RELATO DE CASO

Criança de cinco meses e 28 dias, masculino, branco, natural e procedente de Lauro Müller, Santa Catarina (SC), referido ao Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG - Florianópolis/SC) em 02/09/2005, com história de manchas hiperocrômicas, desde o nascimento, de tamanhos variados, em abdome, dorso, glúteos e membros inferiores, sem história familiar de melanoma cutâneo. No interior da maior lesão em dorso, havia uma área de intensa pigmentação, já visualizada desde o nascimento, com história de crescimento e sangramento a partir da segunda semana de vida. A biópsia incisional (Anexos I e II), dessa última lesão, diagnosticou melanoma maligno cutâneo (Clark V, Breslow 12,65 milímetros, margens cirúrgicas comprometidas e infiltração de vasos sanguíneos) em nevo melanocítico congênito. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, ativo, hidratado, corado, com semiologias pulmonar, cardíaca e abdominal sem particularidades. Em região lombar esquerda, glúteos e dorso havia nevos hiperpigmentados (Figuras 9 e 10), com seus maiores diâmetros superando oito centímetros, bordas irregulares e heterocromia, além de nevos satélites em tronco e membros inferiores. Apresentava ainda linfonodomegalia (aderida, pétrea e indolor) em região inguinal direita.



Figura 9 - Nevos melanocíticos de diversos tamanhos e nevos melanocíticos congênitos gigantes em região lombar esquerda e dorso (sacro) do paciente.



Figura 10 - Nevos melanocíticos de diversos tamanhos e nevos melanocíticos congênitos gigantes em região lombar esquerda, dorso (sacro) e glúteos do paciente.

A tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve evidenciou nódulo hipoatenuante de 0,7 centímetros em segmento hepático IV e um conglomerado ganglionar inguinal à direita. Foram ainda realizadas tomografias computadorizadas de crânio e tórax, cintilografia óssea e exames laboratoriais para um correto estadiamento do tumor, sendo que todos estavam normais.

Em 12/09/2005, paciente realizou biópsia excisional (dois milímetros de margens) de 21 lesões de pele sugestivas de melanoma maligno. Fez também ampliação das margens no sítio onde previamente foi diagnosticado e ressecado melanoma (dois centímetros de margens e profundidade até fáscia muscular), além de biópsia excisional de massa ganglionar em região inguinal direita, que posteriormente, foi confirmada como metástase do melanoma. Já as 21 lesões cutâneas, de acordo com o exame anatomo-patológico, eram nevos hiperpigmentados de padrão congênito. O sítio do melanoma primário, apresentava apenas 0,4 milímetros de margens livres. Foi programado início da poliquimioterapia (PQT) para a criança e um segundo tempo cirúrgico para ressecção da metástase hepática.

No dia 26/09/2005, teve início o primeiro ciclo de poliquimioterapia (Anexo III) utilizando Cisplatina (CDDP – D1 ao D4), Dacarbazina (DTIC – D1), Vinblastina (D1 ao D4) e Alfa Interferon (IFN – D1 ao D5). Uma semana após o término do primeiro ciclo, paciente apresentava-se sem queixas. O segundo ciclo da poliquimioterapia (18/10/2005 a 22/10/2005), utilizando as mesmas drogas, ocorreu 22 dias após o início do primeiro.

Em 24/10/2005, os pais procuraram o hospital, em caráter de urgência, pelo filho apresentar prostração, irritabilidade, gemência, hipoatividade, sem febre, embora paciente estivesse fazendo uso de Ibuprofeno para redução dos sintomas decorrentes das altas doses do Alfa Interferon. O exame físico era normal. Foi internado para investigação de um possível quadro infeccioso e como se apresentava neutropênico iniciou Cefotaxime e Amikacina, empiricamente, com boa evolução do quadro.

Novas tomografias computadorizadas de crânio e tórax foram realizadas após término do segundo ciclo de poliquimioterapia, com resultados normais. Já a TC de abdome e pelve demonstrou aumento da lesão hepática (1,2 centímetros de diâmetro) no segmento IV.

No dia 05/12/2005 paciente realizou hepatectomia parcial com ressecção de tumor em lobo esquerdo do fígado, medindo cerca de quatro centímetros de diâmetro. No decorrer da cirurgia, foram identificadas e ressecadas outras duas lesões sugestivas de metástases hepáticas, ambas com 0,5 centímetros de diâmetro.

Após 21 dias da cirurgia (hepatectomia parcial), que evoluiu sem intercorrências, paciente iniciou o terceiro ciclo de poliquimioterapia (26/12/2005 a 30/12/2005), agora com a substituição da Dacarbazina pela Temozolamida (D1 ao D5). No dia seguinte ao início do terceiro ciclo, a criança realizou ultra-sonografia de abdome (27/12/2005) demonstrando múltiplas imagens nodulares hipoeoicas, difusamente distribuídas no parênquima hepático; lesão sólida em topografia de adrenal direita; linfonodomegalias retroperitoneais e inguinais, sugerindo progressão da doença.

Após término do terceiro ciclo de poliquimioterapia, foi programada nova intervenção cirúrgica, com objetivo de obter material para realização de imunoterapia com vacina anti-células tumorais (Estudo de fase II realizado em São Paulo – Hospital Albert Einstein), procedimento não realizado, pois paciente não preenchia critérios para entrar em estudo de fase.

No dia 12/01/2006, o controle ultrassonográfico demonstrou progressão significativa da doença. Foi agendado o quarto ciclo de poliquimioterapia, com intuito de conter a progressão tumoral, até que fosse permitida a entrada de um paciente com pouca idade no protocolo da vacina anti-células tumorais.

Porém, dez dias após, a família procurou atendimento médico, pois criança estava com quadro de diarreia, vômitos, febre e recusa alimentar. Ao exame físico, o paciente apresentava-se em bom estado geral, com fígado palpável a cerca de três centímetros do rebordo costal direito (RCD). Os exames de triagem infecciosa foram inespecíficos. Evoluiu com piora clínica progressiva, oclusão intestinal, sendo que em 30/01/06, foi submetido a

laparotomia exploradora para jejunostomia e desobstrução do trânsito intestinal, associada à biópsia hepática. Durante o procedimento cirúrgico, observou-se grande número de lesões sugestivas de metástase no fígado, retroperitônio, e o estômago estava envolvido por lesões provavelmente decorrentes de metástases não sendo possível sua desobstrução. A pesquisa por células neoplásicas do líquido ascítico evidenciou positividade para células malignas.

Nas horas seguintes ao procedimento cirúrgico, houve piora importante do quadro clínico do paciente e evolução para óbito em virtude de falência de múltiplos órgãos por metástases disseminadas de melanoma maligno cutâneo, sem com isso realizar a vacina anti-células tumorais.

6 DISCUSSÃO

O melanoma maligno congênito (MMC) é uma condição bastante rara,² mais comum em crianças do sexo masculino,¹ que se apresenta tipicamente como lesões cutâneas isoladas, ou associadas a nevos melanocíticos congênitos gigantes (NMCGs). Uma outra origem desse câncer, que se desenvolve no interior do útero materno, é através de metástases transplacentárias de mães com melanoma maligno (MM).² Nos melanomas cutâneos localizados, os quais a biópsia excisional e a ampliação das margens constitui no tratamento definitivo, a sobrevida é excelente (taxa de sobrevida em cinco anos de 80%).¹⁷ Já nos tumores avançados, com invasão de gânglios linfáticos e metástases para diversos órgãos e sistemas, o curso clínico é agressivo, com resposta terapêutica desfavorável e evolução para óbito dentro de seis a nove meses.⁸⁶⁻⁸⁷

Neste trabalho, descreve-se um caso de melanoma maligno cutâneo, diagnosticado em um lactente do sexo masculino, no quarto mês de vida, após biópsia incisional de lesão suspeita no interior de um nevo melanocítico congênito gigante. O resultado do estudo anatomo-patológico (Clark V; Breslow 12,65 milímetros), a presença de gânglios linfáticos inguinais (à direita) palpáveis e a detecção através de exames de imagens de lesão sugestiva de metástase hepática (confirmada após cirurgia aberta) determinam um melanoma avançado, estágio IV, que, provavelmente, em virtude do grau de evolução, teve origem já na vida intra-uterina.⁵¹

Além disso, a presença de lesão suspeita no interior do maior nevo melanocítico congênito, desde o nascimento, e a história de sangramento dessa lesão a partir da segunda semana de vida corroboram com a hipótese deste caso se tratar de um melanoma maligno congênito.²⁶ Machado *et al.*²¹ demonstraram que a ulceração e o sangramento são sinais tardios de um melanoma maligno cutâneo. Asai *et al.*² descreveram um caso de lesão cutânea, em polegar direito, sugestiva de melanoma, num lactente do sexo masculino, presente desde o nascimento. Porém, o diagnóstico confirmatório, através de biópsia excisional, só foi realizado após dois meses de vida, sendo, entretanto, descrito na literatura como melanoma congênito. Ishii *et al.*⁸⁸ também descreveram um caso de lesão cutânea, em coxa esquerda, sugestiva de melanoma, presente desde o nascimento, em um lactente do sexo masculino, que

teve diagnóstico confirmado com 40 dias de vida, sendo também classificado como melanoma congênito.

Em virtude do exposto anteriormente, é evidente que a classificação dos melanomas, em congênito ou infantil (melanoma diagnosticado a partir do nascimento até o primeiro ano de vida), pode não indicar o verdadeiro período em que as células malignas se originaram. A resistência encontrada pelos médicos em fazer esse diagnóstico no lactente com lesões suspeitas, logo após o nascimento, contribui para o atraso da confirmação diagnóstica, subestimando o número de melanomas originários no interior do útero materno.¹⁷

Outro aspecto passível de discussão baseia-se no subtipo histológico do melanoma maligno cutâneo. Richardson *et al.*¹ realizaram uma extensa revisão da literatura, no período entre 1925 a 2002, e encontraram 22 relatos de melanomas cutâneo congênito e infantil. Sendo que em apenas um caso (Trozak *et al.*⁵⁵ - melanoma maligno infantil) estava descrito o subtipo do tumor, sendo esse nodular. A importância dessa característica histopatológica reside no fato de que os melanomas, nodular e lentiginoso acral, estão associados a uma rápida evolução para a fase de crescimento vertical, com invasão da derme e risco maior de disseminação linfática e hematogênica.¹⁷ Por esses motivos essa informação deve sempre estar presente nos laudos histopatológicos.⁷² O paciente em estudo ilustra bem essa situação em virtude de ter um melanoma nodular e apresentar um estágio avançado ao diagnóstico, como geralmente ocorre neste subtipo de tumor.¹⁷

Na literatura médica, desde 1925, são descritos sete casos de melanoma maligno congênito originários de um NMCG.^{12, 15, 89, 90, 91, 92-93} A incidência desse subtipo de nevo congênito é estimada em 1: 20.000 neonatos.⁹⁴ A grande importância para o estudo e acompanhamento dessas lesões é seu potencial de malignização, bem superior que nevos de menor diâmetro.^{95, 96, 97} A classificação dos nevos congênitos quanto ao tamanho, mais utilizada mundialmente, preconiza que essas lesões cutâneas devem possuir, pelo menos, 20 centímetros de diâmetro no adulto, ou oito centímetros de diâmetro na criança, para serem denominadas gigantes.⁹⁸ Entretanto, Zaal *et al.*⁹ após analisarem 35 artigos da literatura mundial, os quais se baseavam em sete classificações diferentes quanto ao tamanho dos nevos, recomendaram que se defina NMCG como o nevo congênito que cubra, pelo menos, 1% da superfície corporal da face e pescoço, ou 2% da superfície do restante do corpo. Contudo, atualmente, a comunidade científica ainda não chegou a um consenso quanto à classificação padrão que se deva seguir, ocasionando sérias dificuldades para se comparar os resultados de estudos científicos a respeito desse assunto.⁹⁴

No presente caso, a criança apresentava três lesões névicas, desde o nascimento, com características sugestivas de NMCG, tais como: diâmetro superior a oito centímetros, bordas irregulares, heterocromia, nevos satélites e localização em tronco (região lombar, glúteos e dorso). Quanto a essa última característica, Bittencourt *et al.*⁹⁹ demonstraram, após um estudo prospectivo (tempo médio de *follow up*: 5,5 anos) com 160 pacientes portadores de NMCG, que 82% dos indivíduos apresentavam lesões em uma distribuição axial (tronco, cabeça e pescoço), além disso, a presença de lesões satélites foi detectada em 91% desses pacientes.

Quanto ao risco de aparecimento do melanoma em pacientes com NMCG é questão de muita discussão. Na literatura mundial, inúmeros estudos já foram publicados relatando as mais diversas taxas de malignização, desde 1% a 31%.⁹ Entretanto, estudos maiores e mais controlados apresentaram uma incidência menos heterogenia, variando de 3,3% a 8,5%.^{11, 95, 97, 100, 101, 102, 103-104} Recentemente, Zaal *et al.*¹⁰⁵ publicaram um estudo retrospectivo no qual relataram que os pacientes com NMCG possuem um risco 51,6% mais elevado de desenvolver melanoma que a população em geral.

Mais especificamente em crianças, o risco de malignização de um NMCG é maior que nos adultos, visto que 50% a 70% desses melanomas surgem antes dos 15 anos.^{94, 98, 101-106} com um aumento significativo no primeiro ao quinto ano de vida.⁹⁶ Kono *et al.*¹⁰⁷ também relataram que essa malignização ocorre mais comumente na primeira década de vida. Reynolds *et al.*¹⁰⁸ apresentaram dados ainda mais detalhados, mostrando que aproximadamente 50% das malignizações surgem até os três anos de idade e 70% no período compreendido do nascimento à puberdade.

Visto isso, a maioria dos autores preconiza a excisão profilática total do NMCG, ou seja, a biópsia excisional da lesão, a partir do momento que a criança tenha condições de se submeter a um procedimento cirúrgico.^{96, 109-110} Entretanto, existem ainda alguns poucos autores que defendem o tratamento conservador, justificando que o risco de malignização do NMCG não justifica as cicatrizes e deformidades criadas por um procedimento cirúrgico que removesse completamente essas lesões gigantes.¹¹¹

Quanto aos nevos melanocíticos congênitos com diâmetro menor que oito centímetros, admite-se a possibilidade de malignização para melanoma, mas a real frequência dessa transformação ainda não está estimada, existindo muita controvérsia a respeito.⁹⁴⁻¹¹² Alguns autores, como Azulay e Azulay, relataram que o índice de malignização dessas lesões (menores que oito centímetros) seria próximo de 1%, e o risco maior ocorreria após a puberdade.¹¹

Está bem determinado que todos os indivíduos que apresentarem lesões cutâneas suspeitas de malignidade devem ser submetidos a uma biópsia, preferivelmente excisional, com um a três milímetros de margem. É importante que esse procedimento seja sempre bem planejado visto que muitas vezes é o tratamento definitivo. Porém, a biópsia excisional pode ser inapropriada para alguns locais anatômicos, tais como: face, palma das mãos, sola dos pés, orelhas e em lesões muito extensas. Nestas circunstâncias, uma biópsia incisional, na área mais nodular ou irregular, está indicada.¹⁷ No atual caso, o nevo melanocítico congênito gigante, localizado em dorso (região sacral), que apresentava em seu interior uma área de maior pigmentação e com alterações sugestivas de malignidade (crescimento e sangramento), ocupava uma porção de pele bastante significativa, inviabilizando a retirada total da lesão, pelo menos, em uma primeira abordagem. Com isso, optou-se por uma biópsia incisional do NMCG contemplando a região na qual se suspeitava ser o ponto de maior penetração da lesão. Após a confirmação diagnóstica de melanoma maligno (Clark V, Breslow 12,65 milímetros), um novo tempo cirúrgico possibilitou a retirada total da área suspeita de malignidade no interior do NMCG com ampliação das margens para dois centímetros de espessura. *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) preconiza que não há necessidade de uma ampliação das margens maior que dois centímetros em lesões de espessura superior a quatro milímetros.⁵² Porém, a não realização da ampliação das margens, após diagnóstico de MM, está associada a taxas de recorrência local tão altas quanto 40%.¹⁷

A presença de linfonodos palpáveis, como no paciente estudado, sugere a disseminação do melanoma cutâneo para o sistema linfático. E uma vez sendo clinicamente detectável, o prognóstico é desfavorável. *The John Wayne Cancer Institute* (JWCI) publicou dados que sugerem um aumento de 16% na taxa de sobrevida para pacientes com linfonodos comprometidos, porém, não detectáveis ao exame clínico.⁶⁸ Para esse estágio do melanoma, o tratamento mais eficiente é a ressecção cirúrgica dos nodos linfáticos acometidos (linfadenectomia terapêutica), além da ressecção do tumor primário.¹⁷ De acordo com Morton *et al.*¹¹³ a sobrevida média e a taxa de sobrevida em cinco anos, para pacientes submetidos à linfadenectomia terapêutica e tratamento do tumor primário (melanoma estágio III), foi de 31.9 meses e 37%, respectivamente.

Quando as células do melanoma maligno ultrapassam os gânglios regionais e atingem órgãos e sistemas distantes, o prognóstico do paciente fica muito comprometido. A média de sobrevida para melanomas metastáticos varia de quatro a seis meses, dependendo do local e extensão da invasão. Os locais mais frequentes de metástase de um MM são: pulmão, fígado, cérebro e linfonodos. Porém, essencialmente, todas as vísceras, incluindo coração, supra-

renal, baço, pâncreas, trato gastro-intestinal, ossos, tireóide, pleura, diafragma, ovários, próstata e trato genito urinário podem estar envolvidas. O sítio de metástase é um dado extremamente importante para a sobrevida. Metástases hepáticas são responsáveis por uma média de sobrevida entre dois a quatro meses, diferentemente das metastases para pulmão que determinam uma sobrevida média de oito a dez meses.¹⁷

A excisão cirúrgica das metástases distantes pode ser um bom método terapêutico ou paliativo na tentativa de melhorar o tempo e a qualidade de vida do paciente com MM. Um estudo com 1.544 indivíduos, submetidos à ressecção do sítio de disseminação tumoral à distância, revelou uma taxa de sobrevida em cinco anos de 29% nos pacientes com metástase solitária. Entretanto, a excisão de múltiplas metástases em vários órgãos não provou ser benéfica para a sobrevida.⁷⁶⁻⁷⁷ A hepatectomia parcial para a retirada de metástases, foi realizada no atual paciente, na tentativa de proporcionar um maior tempo de vida, eliminando um importante fator de queda na sobrevida que é a disseminação do tumor para o fígado.¹⁷

Até o momento, não há consenso sobre um protocolo de tratamento quimioterápico ideal para as crianças com melanoma maligno metastático. Todos os dados que se têm conhecimento foram extraídos da experiência com indivíduos adultos e dos poucos estudos que abordam esse assunto na faixa etária pediátrica.⁵²

O quimioterápico mais utilizado no tratamento do melanoma é a Dacarbazina (DTIC), agente alquilante que, isoladamente, proporciona taxas de 14% a 20% de resposta, com duração média de quatro a seis meses.²¹ Entretanto, estudos mais recentes e controlados, em pacientes com melanoma metastático, demonstraram uma taxa de resposta que não ultrapassou 10%,¹⁷ sobrevida média entre seis a oito meses, e taxa de sobrevida em cinco anos inferior a 5%.¹¹⁴ Em virtude desses dados desfavoráveis, buscou-se a associação de drogas na tentativa de obter resultados mais satisfatórios. Os primeiros estudos utilizando protocolos de associações entre agentes quimioterápicos, tais como: CVD (Dacarbazina, Vinblastina, e Cisplatina) ou Dartmouth (Dacarbazina, Carmustina, Cisplatina, e Tamoxifeno), sugeriram taxas de resposta entre 20% a 30% nos pacientes com MM estágio IV.⁸⁰⁻⁸¹ Porém, estudos clínicos atuais, com uma série de vieses corrigidos, têm mostrado que estes esquemas não são superiores ao uso isolado do DTIC com relação à resposta e, principalmente, sobrevida.⁸²⁻⁸³

Na década de 90, surgiu a associação da quimioterapia clássica com drogas imunoterápicas como o Interferon (IFN) e a Interleucina-2 (IL-2), sendo essa modalidade denominada de bioquimioterapia. Um exemplo dessa nova abordagem terapêutica foi proposto por Legha *et al.*¹¹⁵ que combinaram as seguintes drogas: Dacarbazina, Cisplatina, e Vinblastina, com o IFN e a IL-2. Os resultados foram encorajadores com taxa de resposta de

64%, tempo de sobrevida média de 12 meses, e taxa de sobrevida em dois anos de 10%. Rosenberg *et al.*¹¹⁶ reportaram sobrevida média de 15.8 meses para a bioquimioterapia (Cisplatina, Dacarbazina, Tamoxifeno, IL2, e IFN) versus 10.7 meses para a associação dos quimioterápicos sem imunomoduladores (Cisplatina, Dacarbazina, Tamoxifeno). Falkson *et al.*¹¹⁷ demonstraram uma diferença estatisticamente significativa em termos de resposta e sobrevida a favor da combinação do DTIC com IFN versus monoterapia com a Dacarbazina, confirmando o importante papel dos imunoterápicos no tratamento dos pacientes com melanoma avançado.

A Temozolamida (TMZ), por conferir uma maior proteção do sistema nervoso central (SNC) contra metástases, uma vez que prontamente atravessa a barreira hemato-encefálica, é uma alternativa utilizada no tratamento dos melanomas metastáticos em substituição a Dacarbazina, que não atinge o SNC. A sobrevida média e a taxa de resposta são bastante semelhantes entre essas duas drogas. Uma outra vantagem da TMZ é ser administrada por via oral, com provável redução dos efeitos tóxicos.²⁰

Evidências estão se acumulando com relação às altas taxas de resposta encontradas nos pacientes com melanoma metastático tratados com bioquimioterapia. Além disso, indivíduos que alcançaram bons níveis de resposta, apresentaram uma maior sobrevida. Entretanto, esses regimes estão associados a um aumento na toxicidade pelas drogas e no custo da hospitalização. Estudos mais detalhados estão sendo realizados para avaliar o protocolo de bioquimioterapia que tenha a melhor relação risco/benefício.²⁰

Assim sendo, no presente caso, além das drogas quimioterápicas utilizadas (Cisplatina, Dacarbazina, Vinblastina), optou-se por associar um imuno-modulador (IFN) na tentativa de obter uma melhor resposta terapêutica e prolongar a sobrevida.¹⁷ A associação de apenas um imunoterápico deve-se a carga de efeitos colaterais que uma segunda droga iria ocasionar em um lactente.¹⁹ Entretanto, em virtude do atual paciente apresentar vários fatores de pior prognóstico como metástases hepáticas, ausência de intervalo livre de doença e estágio avançado ao diagnóstico, o melanoma evolui praticamente sem responder a bioquimioterapia utilizada.⁷⁰

Em virtude de não haver ainda uma opção terapêutica que resulte em taxa de resposta e sobrevida ideal, ou próxima dos 100%, há inúmeros tratamentos alternativos sendo pesquisados.²¹ Um exemplo bastante promissor são as vacinas de células dendríticas. Fundindo antígenos tumorais nessas células, que são produzidas aos milhares in-vitro, o sistema imunológico do paciente vacinado é prontamente ativado, produzindo uma resposta contra o tumor.¹⁷

Barbuto *et al.*¹¹⁸ descreveram, em 2004, resultados preliminares de um protocolo utilizando vacinas de células dendríticas em pacientes com melanoma metastático e carcinoma renal. Dos 35 pacientes envolvidos no estudo, 71% apresentaram estabilidade da doença após a vacinação, sendo que o tempo médio de manutenção da resposta foi de 19 meses. Esses resultados são semelhantes aos obtidos em outros protocolos de vacina de células dendríticas.^{119, 120, 121, 122-123} Visto isso, parece haver um importante efeito da vacina na história natural do melanoma metastático, e pesquisas em pacientes com tumores menos avançados devem prover resultados ainda mais satisfatórios. A não permissão para a realização do protocolo de vacina de células dendríticas no atual paciente, reside no fato de que nenhum estudo até o momento incluiu lactentes em suas amostras, trazendo dúvidas sobre segurança e eficácia nessa faixa etária.¹¹⁸

Concluindo, mais importante que pesquisas altamente avançadas e dispendiosas na tentativa de achar um tratamento ideal para o melanoma estágio IV, a educação dos profissionais de saúde para uma correta investigação de lesões de pele suspeitas, em recém nascidos e lactentes, deve ser levada em consideração, visto que o diagnóstico precoce é ainda a melhor arma no combate às formas mais avançadas do melanoma maligno de pele.⁵²

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Richardson SK, Tannous ZS, Mihm MC, Jr. Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant, pigment-synthesizing melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002 Jul;47(1):77-90.
2. Asai J, Takenaka H, Ikada S, Soga F, Kishimoto S. Congenital malignant melanoma: a case report. *The British journal of dermatology*. 2004 Sep;151(3):693-7.
3. Weber FP, Schwarz E, Hellenschmeid R. Spontaneous inoculation of melanotic sarcoma from mother to fetus. *Br Med J*. 1930;1:529-37.
4. Potter JF, Schoeneman M. Metastasis of maternal cancer to the placenta and fetus. *Cancer*. 1970 Feb;25(2):380-8.
5. Cannon-Albright LA, Goldgar DE, Meyer LJ, Lewis CM, Anderson DE, Fountain JW, et al. Assignment of a locus for familial melanoma, MLM, to chromosome 9p13-p22. *Science (New York, NY)*. 1992 Nov 13;258(5085):1148-52.
6. Stephenson HE, Jr., Terry CW, Lukens JN, Shively JA, Busby WE, Stoeckle HE, et al. Immunologic factors in human melanoma "metastatic" to products of gestation (with exchange transfusion of infant to mother). *Surgery*. 1971 Apr;69(4):515-22.
7. Cavell B. Transplacental Metastasis of Malignant Melanoma. Report of a Case. *Acta Paediatrica*. 1963:SUPPL146:37-40.
8. Aronsson S. A case of transplacental tumor metastasis. *Acta Paediatrica*. 1963;52:123-124.
9. Zaal LH, Mooi WJ, Sillevius Smitt JH, van der Horst CM. Classification of congenital melanocytic naevi and malignant transformation: a review of the literature. *British journal of plastic surgery*. 2004 Dec;57(8):707-19.
10. Yovino J, Thaller S. Potential for development of malignant melanoma with congenital melanocytic nevi. *The Journal of craniofacial surgery*. 2005 Sep;16(5):871-3.
11. Azulay DR, Azulay RD. *Dermatologia*. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
12. Stromberg BV. Malignant melanoma in children. *Journal of pediatric surgery*. 1979 Aug;14(4):465-7.
13. Oldhoff J, Koudstaal J. Congenital papillomatous malignant melanoma of the skin. *Cancer*. 1968 Jun;21(6):1193-7.
14. Hayes FA, Green AA. Malignant melanoma in childhood: clinical course and response to chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1984 Nov;2(11):1229-34.

15. Schneiderman H, Wu AY, Campbell WA, Forouhar F, Yamase H, Greenstein R, et al. Congenital melanoma with multiple prenatal metastases. *Cancer*. 1987 Sep 15;60(6):1371-7.
16. Truax KF, Page HG. Prepubertal malignant melanoma. *Annals of surgery*. 1953 Feb;137(2):255-60.
17. Kufe DW, Ollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Holland JF, Frei E, Hong W K, Hait WN. *Cancer medicine*. 7a ed. Ontario, Canada: BC Becker; 2006.
18. Rager EL, Bridgeford EP, Ollila DW. Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, diagnosis, and treatment. *American family physician*. 2005 Jul 15;72(2):269-76.
19. Legha SS, Ring S, Bedikian A, Plager C, Eton O, Buzaid AC, et al. Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha. *Ann Oncol*. 1996 Oct;7(8):827-35.
20. Ron IG, Sarid D, Ryvo L, Sapir EE, Schneebaum S, Metser U, et al. A biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, temozolomide (Temodal), interferon-alfa and interleukin-2 for metastatic melanoma: a phase II study. *Melanoma research*. 2006 Feb;16(1):65-9.
21. Machado A, Oliveira B, Pádua C, Wainstein A. Conduta para o melanoma maligno cutâneo. *Rev Med Minas Gerais*. 2004 Jul;14(3):173-179.
22. Vandeweyer E, Sales F, Deraemaeker R. Cutaneous malignant melanoma in children. *European journal of pediatrics*. 2000 Aug;159(8):582-4.
23. Moss AL, Briggs JC. Cutaneous malignant melanoma in the young. *British journal of plastic surgery*. 1986 Oct;39(4):537-41.
24. Kibbi AG, Mihm MC, Jr., Sober AJ, Fitzpatrick TB. Diagnosis and management of malignant melanoma. *Comprehensive therapy*. 1986 May;12(5):23-31.
25. Lerman RI, Murray D, O'Hara JM, Booher RJ, Foote FW, Jr. Malignant melanoma of childhood. A clinicopathologic study and a report of 12 cases. *Cancer*. 1970 Feb;25(2):436-49.
26. MacKie RM. Malignant melanoma: clinical variants and prognostic indicators. *Clinical and experimental dermatology*. 2000 Sep;25(6):471-5.
27. MacKie RM, Hunter JA. Cutaneous malignant melanoma in Scotland. *British journal of cancer*. 1982 Jul;46(1):75-80.
28. Austin PF, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F, Reintgen DS. Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Annals of surgical oncology*. 1994 Nov;1(6):487-94.

29. Shaw HM, McGovern VJ, Milton GW, Farago GA, McCarthy WH. Histologic features of tumors and the female superiority in survival from malignant melanoma. *Cancer*. 1980 Apr 1;45(7):1604-8.
30. Stidham KR, Johnson JL, Seigler HF. Survival superiority of females with melanoma. A multivariate analysis of 6383 patients exploring the significance of gender in prognostic outcome. *Arch Surg*. 1994 Mar;129(3):316-24.
31. Clark WH, Jr., Elder DE, Guerry Dt, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *Journal of the National Cancer Institute*. 1989 Dec 20;81(24):1893-904.
32. Worth AJ, Gallagher RP, Elwood JM, Yang PC, Lamb C, Spinelli JJ, et al. Pathologic prognostic factors for cutaneous malignant melanoma: the Western Canada Melanoma Study. *International journal of cancer*. 1989 Mar 15;43(3):370-5.
33. Kopf AW, Gross DF, Rogers GS, Rigel DS, Hellman LJ, Levenstein M, et al. Prognostic index for malignant melanoma. *Cancer*. 1987 Mar 15;59(6):1236-41.
34. Gromet MA, Epstein WL, Blois MS. The regressing thin malignant melanoma: a distinctive lesion with metastatic potential. *Cancer*. 1978 Nov;42(5):2282-92.
35. Kelly JW, Sagebiel RW, Blois MS. Regression in malignant melanoma. A histologic feature without independent prognostic significance. *Cancer*. 1985 Nov 1;56(9):2287-91.
36. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005 Jan-Feb;55(1):10-30.
37. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007 Jan-Feb;57(1):43-66.
38. McWhirter WR, Dobson C. Childhood melanoma in Australia. *World journal of surgery*. 1995 May-Jun;19(3):334-6.
39. Dargeon HW, Eveersole J, Del Duca V. Malignant melanoma in an infant. *Cancer*. 1950; 3: 299-306.
40. Brodsky I, Baren M, Kahn SB, Lewis G, Jr., Tellem M. Metastatic Malignant Melanoma from Mother to Fetus. *Cancer*. 1965 Aug;18:1048-54.
41. Altman JF, Lowe L, Redman B, Esper P, Schwartz JL, Johnson TM, et al. Placental metastasis of maternal melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003 Dec;49(6):1150-4.
42. Anderson JF, Kent S, Machin GA. Maternal malignant melanoma with placental metastasis: a case report with literature review. *Pediatric pathology / affiliated with the International Paediatric Pathology Association*. 1989;9(1):35-42.
43. Marsh RD, Chu NM. Placental metastasis from primary ocular melanoma: a case report. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996 May;174(5):1654-5.

44. Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Malignant melanoma in children. A review. *Archives of dermatology*. 1997 Mar;133(3):363-71.
45. Maia M, Russo C, Ferrari N, Jorge D, Ribeiro M, Muller H, et al. Relação entre o nevo melanocítico congênito pequeno e melanoma cutâneo. *An bras Dermatol*. 2003 Mar;78(2):189-195.
46. Quaba AA, Wallace AF. The incidence of malignant melanoma (0 to 15 years of age) arising in "large" congenital nevocellular nevi. *Plastic and reconstructive surgery*. 1986 Aug;78(2):174-81.
47. Sweet LK, Connerty HV. Congenital melanoma: report of a case in which metastasis occurred. *Am J Dis Child* 1941;62:1029-40.
48. Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer research*. 1969 Mar;29(3):705-27.
49. Breslow A. Prognostic factors in the treatment of cutaneous melanoma. *Journal of cutaneous pathology*. 1979 Jun;6(3):208-12.
50. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 209-20.
51. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3635-48.
52. Houghton A, Coit D, Bichakjian C, Daud A, Dilawari R, DiMaio D, et al. NCCN melanoma practice guidelines. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology* 2007 Feb;12(7A):153-77.
53. National Institutes of Health. After treatment of early melanoma, should patients and family members be followed? Why and how? NIH Consensus Statement. 1992;10:1-26.
54. Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, Redman BG, Sondak VK, Schwartz JL. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004 Sep;51(3):399-405.
55. Trozak DJ, Rowland WD, Hu F. Metastatic malignant melanoma in prepubertal children. *Pediatrics*. 1975 Feb;55(2):191-204.
56. Morton DL, Davtyan DG, Wanek LA, Foshag LJ, Cochran AJ. Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness. *Cancer*. 1993 Jun 1;71(11):3737-43.
57. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3622-34.

58. Conti EM, Cercato MC, Gatta G, Ramazzotti V, Roscioni S. Childhood melanoma in Europe since 1978: a population-based survival study. *Eur J Cancer*. 2001 Apr;37(6):780-4.
59. Melnik MK, Urdaneta LF, Al-Jurf AS, Foucar E, Jochimsen PR, Soper RT. Malignant melanoma in childhood and adolescence. *The American surgeon*. 1986 Mar;52(3):142-7.
60. Huynh PM, Grant-Kels JM, Grin CM. Childhood melanoma: update and treatment. *International journal of dermatology*. 2005 Sep;44(9):715-23.
61. Hsueh EC, Lucci A, Qi K, Morton DL. Survival of patients with melanoma of the lower extremity decreases with distance from the trunk. *Cancer*. 1999 Jan 15;85(2):383-8.
62. Urist MM, Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, et al. Head and neck melanoma in 534 clinical Stage I patients. A prognostic factors analysis and results of surgical treatment. *Annals of surgery*. 1984 Dec;200(6):769-75.
63. Day CL, Jr., Mihm MC, Jr., Sober AJ, Harris MN, Kopf AW, Fitzpatrick TB, et al. Prognostic factors for melanoma patients with lesions 0.76 - 1.69 mm in thickness. An appraisal of "thin" level IV lesions. *Annals of surgery*. 1982 Jan;195(1):30-4.
64. Wong JH, Wanek L, Chang LJ, Goradia T, Morton DL. The importance of anatomic site in prognosis in patients with cutaneous melanoma. *Arch Surg*. 1991 Apr;126(4):486-9.
65. Shaw HM, McCarthy SW, McCarthy WH, Thompson JF, Milton GW. Thin regressing malignant melanoma: significance of concurrent regional lymph node metastases. *Histopathology*. 1989 Sep;15(3):257-65.
66. Essner R, Kuo CT, Wang H, Wen DR, Turner RR, Nguyen T, et al. Prognostic implications of p53 overexpression in cutaneous melanoma from sun-exposed and nonexposed sites. *Cancer*. 1998 Jan 15;82(2):309-16.
67. Hoon DS, Spugnardi M, Kuo C, Huang SK, Morton DL, Taback B. Profiling epigenetic inactivation of tumor suppressor genes in tumors and plasma from cutaneous melanoma patients. *Oncogene*. 2004 May 13;23(22):4014-22.
68. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Annals of surgery*. 1991 Oct;214(4):491-9; discussion 9-501.
69. Livestro DP, Kaine EM, Michaelson JS, Mihm MC, Haluska FG, Muzikansky A, et al. Melanoma in the young: Differences and similarities with adult melanoma: a case-matched controlled analysis. *Cancer*. 2007 Aug 1;110(3):614-24.
70. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *Journal of the American College of Surgeons*. 1995 Sep;181(3):193-201.
71. Sirott MN, Bajorin DF, Wong GY, Tao Y, Chapman PB, Templeton MA, et al. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer*. 1993 Nov 15;72(10):3091-8.

72. Fountain JW, Karayiorgou M, Ernstoff MS, Kirkwood JM, Vlock DR, Titus-Ernstoff L, et al. Homozygous deletions within human chromosome band 9p21 in melanoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992 Nov 1;89(21):10557-61.
73. Cochran AJ. Studies of the melanocytes of the epidermis adjacent to tumors. *The Journal of investigative dermatology*. 1971 Jul;57(1):38-43.
74. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd IO, Caceres E, Cascinelli N, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. *The New England journal of medicine*. 1977 Sep 22;297(12):627-30.
75. Wong SL, Brady MS, Busam KJ, Coit DG. Results of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2006 Mar;13(3):302-9.
76. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ollila DW, Gammon G, O'Day SJ, et al. Prolonged survival after complete resection of disseminated melanoma and active immunotherapy with a therapeutic cancer vaccine. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 1;20(23):4549-54.
77. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg*. 2004 Sep;139(9):961-6; discussion 6-7.
78. Ollila DW, Hsueh EC, Stern SL, Morton DL. Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma. *Journal of surgical oncology*. 1999 Aug;71(4):209-13.
79. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(1):158-66.
80. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, Plager C, Chawla S, Benjamin R. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine, and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer*. 1989 Nov 15;64(10):2024-9.
81. McClay EF, Mastrangelo MJ, Bellet RE, Berd D. Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment of malignant melanoma. *Cancer treatment reports*. 1987 May;71(5):465-9.
82. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 1999 Sep;17(9):2745-51.
83. Atkins MB, Lee S, Flaherty LE, et al. A prospective randomized phase III trial of concurrent biochemotherapy (BCT) with cisplatin, vinblastine, dacarbazine (CVD), IL-2 and interferon alpha-2b (IFN) versus CVD alone in patients with metastatic melanoma (E3695): an ECOG-coordinated intergroup trial. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 22: A-2847, 2003.
84. O'Day SJ, Kim CJ, Reintgen DS. Metastatic melanoma: chemotherapy to biochemotherapy. *Cancer Control*. 2002 Jan-Feb;9(1):31-8.

85. Nestle FO. Dendritic cell vaccination for cancer therapy. *Oncogene*. 2000 Dec 27;19(56):6673-9.
86. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol*. 1983 Feb;1(2):126-34.
87. Lotze MT, Dallal RM, Kirkwood JM, et al. Cutaneous melanoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001:2012-2069
88. Ishii N, Ichiyama S, Saito S, Kurosawa T, Nakajima H. Congenital malignant melanoma. *The British journal of dermatology*. 1991 May;124(5):492-4.
89. Naraysingh V, Busby GO. Congenital malignant melanoma. *Journal of pediatric surgery*. 1986 Jan;21(1):81-2.
90. Song KY, Song HG, Chi JG, Graham JG. Congenital malignant melanoma--a case report. *Journal of Korean medical science*. 1990 Jun;5(2):91-5.
91. Baader W, Kropp R, Tapper D. Congenital malignant melanoma. *Plastic and reconstructive surgery*. 1992 Jul;90(1):53-6.
92. Koyama T, Murakami M, Nishihara O, Masuda T. Congenital melanoma: a case suggesting rhabdomyogenic differentiation. *Pediatric dermatology*. 1996 Sep-Oct;13(5):389-93.
93. Seigler RS, Golding EM, Jr., Rogers C. A child with both congenital fiber type disproportion and giant congenital melanocytic nevi with malignant melanoma. *Journal of the South Carolina Medical Association (1975)*. 1997 Oct;93(10):374-6.
94. Kuyven CR, Pinto RA, Chem RC, Collares MM, Waizman GD. Nevo Congênito Gigante. *Rev AMRIGS*. 2000 Jan; 44(1): 69-73.
95. Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW, Orlow SJ, Nossa R, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study. *Archives of dermatology*. 1996 Feb;132(2):170-5.
96. Avelar JM. Nevo piloso congênito em criança. *Cirurgia plástica na infância*. São Paulo: Hipócrates; 1989.
97. Chan YC, Giam YC. A retrospective cohort study of Southeast Asian patients with large congenital melanocytic nevi and the risk of melanoma development. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006 May;54(5):778-82.
98. Ellis DL, King LE, Jr., Nanney LB. Increased epidermal growth factor receptors in melanocytic lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992 Oct;27(4):539-46.

99. Bittencourt FV, Marghoob AA, Kopf AW, Koenig KL, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. *Pediatrics*. 2000 Oct;106(4):736-41.
100. Chung C, Forte AJ, Narayan D, Persing J. Giant nevi: a review. *The Journal of craniofacial surgery*. 2006 Nov;17(6):1210-5.
101. DeDavid M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Huang CL, et al. A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: review of cases in the New York University Registry and the world literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997 Mar;36(3 Pt 1):409-16.
102. Swerdlow AJ, English JS, Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995 Apr;32(4):595-9.
103. Hale EK, Stein J, Ben-Porat L, Panageas KS, Eichenbaum MS, Marghoob AA, et al. Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital melanocytic naevi--results from the NYU-LCMN registry. *The British journal of dermatology*. 2005 Mar;152(3):512-7.
104. Krengel S, Hauschild A, Schafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *The British journal of dermatology*. 2006 Jul;155(1):1-8.
105. Zaal LH, Mooi WJ, Klip H, van der Horst CM. Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi: a retrospective nationwide study from The Netherlands. *Plastic and reconstructive surgery*. 2005 Dec;116(7):1902-9.
106. Solomon LM. The management of congenital melanocytic nevi. *Archives of dermatology*. 1980 Sep;116(9):1017.
107. Kono T, Ercocen AR, Kikuchi Y, Isago T, Honda T, Nozaki M. A giant melanocytic nevus treated with combined use of normal mode ruby laser and Q-switched alexandrite laser. *The Journal of dermatology*. 2003 Jul;30(7):538-42.
108. Reynolds N, Kenealy J, Mercer N. Carbon dioxide laser dermabrasion for giant congenital melanocytic nevi. *Plastic and reconstructive surgery*. 2003 Jun;111(7):2209-14.
109. Moss AL. Congenital "giant" naevus: a preliminary report of a new surgical approach. *British journal of plastic surgery*. 1987 Jul;40(4):410-9.
110. Grin CM, Grant-Kels JM. Management of congenital melanocytic nevi: a decade later. *Pediatric dermatology*. 1996 Jul-Aug;13(4):321-40.
111. Margulis A, Bauer BS, Fine NA. Large and giant congenital pigmented nevi of the upper extremity: an algorithm to surgical management. *Annals of plastic surgery*. 2004 Feb;52(2):158-67.
112. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia Básica*. 2a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001.

113. Morton DL, Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, O'Day SJ, Bilchik A, et al. Prolonged survival of patients receiving active immunotherapy with Canvaxin therapeutic polyvalent vaccine after complete resection of melanoma metastatic to regional lymph nodes. *Annals of surgery*. 2002 Oct;236(4):438-48; discussion 48-9.
114. Queirolo P, Acquati M. Biochemotherapy in metastatic melanoma: quo vadis? *Melanoma research*. 2005 Oct;15(5):471-3.
115. Legha SS, Ring S, Eton O, Bedikian A, Buzaid AC, Plager C, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 1998 May;16(5):1752-9.
116. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL, et al. Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):968-75.
117. Falkson CI, Falkson G, Falkson HC. Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 1991 Aug;9(8):1403-8.
118. Barbuto JA, Ensina LF, Neves AR, Bergami-Santos P, Leite KR, Marques R, et al. Dendritic cell-tumor cell hybrid vaccination for metastatic cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2004 Dec;53(12):1111-8.
119. Banchereau J, Palucka AK, Dhodapkar M, Burkeholder S, Taquet N, Rolland A, et al. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34(+) progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer research*. 2001 Sep 1;61(17):6451-8.
120. Marten A, Renoth S, Heinicke T, Albers P, Pauli A, Mey U, et al. Allogeneic dendritic cells fused with tumor cells: preclinical results and outcome of a clinical phase I/II trial in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Human gene therapy*. 2003 Mar 20;14(5):483-94.
121. Marten A, Flieger D, Renoth S, Weineck S, Albers P, Compes M, et al. Therapeutic vaccination against metastatic renal cell carcinoma by autologous dendritic cells: preclinical results and outcome of a first clinical phase I/II trial. *Cancer Immunol Immunother*. 2002 Dec;51(11-12):637-44.
122. Nestle FO, Aljagie S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nature medicine*. 1998 Mar;4(3):328-32.
123. O'Rourke MG, Johnson M, Lanagan C, See J, Yang J, Bell JR, et al. Durable complete clinical responses in a phase I/II trial using an autologous melanoma cell/dendritic cell vaccine. *Cancer Immunol Immunother*. 2003 Jun;52(6):387-95.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de Novembro de 2005.

ANEXOS

I. Laudo Anatomo-patológico.



LABORATÓRIO ALICE LTDA.
ANATOMIA PATOLÓGICA E CITOPATOLOGIA

Nome: HEITOR M. SERAFIM
Clínica/Hospital/Cidade: CRICIÚMA
Médico: Dr (a). FABRICIO JUSTI KALÔ
Data da Coleta/Cirurgia: 03/08/2005
Material: TU. DE PELE DORSAL

Idade: Anos
Sexo: M
Prot: 95106

EXAME ANATOMO PATOLÓGICO

MACROSCOPIA

Elipse de pele medindo 4,0x2,5cm, encimada por lesão pardacenta elevada irregular medindo 3,7x2,3x0,6cm, com consistência pouco endurecida. Aos cortes a lesão é nodular, pardacenta.

MICROSCOPIA

Os cortes histológicos evidenciam lesão nodular, constituída por melanócitos atípicos, com hipercromasia nuclear, com 42 mitoses / 10 CGA em média, infiltrando a derme e parte da epiderme, com ulceração. Tais células, em alguns focos, contêm pigmento melânico. A lesão mede 12,65mm de espessura (BRESLOW) e infiltra focalmente o tecido adiposo sub-cutâneo (CLARK V), com infiltração de vasos sanguíneos.

Limites cirúrgicos lateral e profundo infiltrados pela neoplasia.

CONCLUSÃO:

TUMOR DE PELE DORSAL:

MELANOMA MALIGNO NODULAR ULCERADO, EM FASE DE CRESCIMENTO VERTICAL, MEDINDO 3,7mm DE DIÂMETRO, NÍVEL V DE CLARK, MEDINDO 12,65mm DE ESPESSURA (BRESLOW), COM CERCA DE 42 MITOSES / 10 CGA E INFILTRAÇÃO DE VASOS SANGÜÍNEOS.

AUSÊNCIA DE INFILTRADO INFLAMATÓRIO INTRA-TUMORAL.

AUSÊNCIA DE INFILTRADO INFLAMATÓRIO PERI-TUMORAL.

AUSÊNCIA DE SINAIS DE REGRESSÃO.

LIMITES CIRÚRGICOS LATERAL E PROFUNDO INFILTRADOS PELA NEOPLASIA.

Comentário:

O presente caso foi também revisado pelo Prof. Dr. José Bastos, IDAP - Florianópolis - SC e pelo Prof. Dr. Gilles Landmann de São Paulo - SP, que ratificaram o diagnóstico acima.

II. Revisão do laudo anatomo-patológico.

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
|  MS - INCA - DIVISÃO DE PATOLOGIA (DIPAT) Rua Cordeiro da Graça, 156 - Santo Cristo - RJ - Cep:20220-400 Telefone: (21)2510-6400 e-mail:patologia@inca.gov | | |
| Prontuário E05 000 530 | Paciente HEITOR M SERAFIM | |
| Exame H05 - 014 308 | Data Recebimento 06/09/2005 | Seção SUS - SANTA CATARINA |
| Médico Solicitante Ana Paula F. F. Winneschhofer | | |

RES.CLÍNICO: Menino de 5 meses com história de nódulo em dorso, nódulo pétreo em região inguinal e múltiplos nevos em glúteos e membros inferiores. Macro [Laboratório Alice] - "Pele de 4 x 2,5 cm encimada por lesão pardacenta elevada irregular com 3,7 x 2,3 x 0,6 cm, pouco endurecida, aos cortes é pardacenta." Tem laudo de revisão de Gilles Landman com diagnóstico de melanoma.

RELAÇÃO DOS MATERIAIS QUE COMPÕEM ESTE EXAME:

- A** Foram enviadas para revisão, 2 lâminas, identificadas pelo número 95106, representando o seguinte material: Pele, dorso.

MATERIAL A: Foram enviadas para revisão, 2 lâminas, identificadas pelo número 95106, representando o seguinte material: Pele, dorso.

CONCLUSÃO:

Melanoma, Clark V, Breslow 13 mm, associado a nevo congênito, margens cirúrgicas comprometidas.



Assinatura Eletrônica: Dr.(a) PAULO ANTONIO SILVESTRE DE FARIA - CRM 52.31912-0 em 29/10/2005

III. Protocolo de bioquimioterapia adotada (UNICAMP –SP).

Cisplatina: 0,6mg/kg (endovenoso) → D1 ao D4

Dacarbazina: 26mg/kg (endovenoso) → D1

Vinblastina: 0,05mg/kg (endovenoso) → D1 ao D4

Interferon – alfa: 1.500.000 U/kg (subcutâneo) → D1 ao D5

Temozolamida 20mg: 5mg/kg (oral) → D1 ao D5

Intervalo entre dois ciclos de bioquimioterapia: 21 dias.

APÊNDICE

I. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.



Hospital Infantil Joana de Gusmão
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER 039/2007

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| NOME DO PROJETO: Melanoma congênito: relato de caso e revisão da literatura | |
| PESQUISADOR: Paulo Roberto Fortunato do Nascimento | |
| ORIENTADORA: Ana Paula F. F. Winneschhofer | |
| INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL: HIJG | |
| DATA DO PARECER: 03/07/2007 | REGISTRO NO CEP: 034/2007 |
| GRUPO E ÁREA TEMÁTICA: Grupo III – 4.01 | |

| DOCUMENTOS SOLICITADOS | SITUAÇÃO |
|------------------------------------------------|-----------------|
| 1.FOLHA DE ROSTO | OK |
| 2.PROJETO DE PESQUISA | OK |
| 3.CURRÍCULO DO PESQUISADOR | OK |
| 4.CARTA DE ENCAMINHAMENTO AO CEP | OK |
| 5.TERMO DE COMPROMISSO ÉTICO | OK |
| 6.CONCORDÂNCIA DO ORIENTADOR | OK |
| 7.CONCORDÂNCIA DO SERVIÇO | OK |
| 8.OFÍCIO ASSINADO PELA DIREÇÃO DO HIJG | OK |
| 9.FÓRMULÁRIO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICO FINANCEIRA | Isento |
| 10.DECLARAÇÃO PARA FINS DE PUBLICAÇÃO | OK |

II. Consentimento Informado.



**HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

CONSENTIMENTO INFORMADO

ESTUDO: MELANOMA CONGÊNITO: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA.

Eu, Suzana Laurentino confirmo que o pesquisador Paulo Roberto Fortunato do Nascimento, e ou, a Dr Ana Paula Ferreira F. Winneschhofer, discutiu este estudo comigo e compreendi que:

1. Será utilizado como um Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.
2. Englobará a descrição da história clínica do paciente H.M.S, além de uma extensa revisão bibliográfica a respeito de sua doença, o melanoma maligno congênito.
3. Tem por objetivo apresentar para a comunidade médica uma nova fonte de estudos e atualizar os conhecimentos a respeito deste tipo de tumor.
4. Se justifica pois servirá de alerta aos profissionais de saúde que cuidam de crianças a examinar a pele, rotineiramente, e quando presentes lesões suspeitas investigá-las.
5. A coleta das informações será através da revisão dos prontuários que se encontram no Hospital Infantil Joana de Gusmão.
6. Este estudo será orientado pela médica pediatra e especialista em oncologia Dr Ana Paula Ferreira F. Winneschhofer.
7. Todos os dados obtidos serão sigilosos e a identidade do paciente não será divulgada.
8. Não haverá nenhuma forma de compensação, para a família do paciente, pela participação do estudo.
9. O pesquisador está autorizado a utilizar as imagens das lesões cutâneas, do paciente, de maneira que a criança não possa ser identificada. As imagens serão utilizadas somente para esta pesquisa e serão guardadas em local seguro, sob a responsabilidade do pesquisador, durante cinco anos e que, somente as pessoas envolvidas diretamente com a pesquisa terão acesso a elas.
10. Se dúvida contatar o investigador Paulo Roberto Fortunato do Nascimento pelo telefone: (48) 3233-0919.
11. Uma vez assinado este documento o pesquisador estará autorizado a realizar o estudo.

Data 16/07/2007

Responsável pelo paciente: Suzana Laurentino

Pesquisador: Paulo Roberto Fortunato do Nascimento

Orientador: Paulo Roberto Fortunato do Nascimento

FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá aos seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de Novembro de 2005.);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA.....

2. CONTEÚDO.....

3. APRESENTAÇÃO ORAL.....

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO.....

MÉDIA: _____ (_____)

ASSINATURA: _____